



سرشناسه: کومار، وینی (Kumar, Vinay)، ۱۹۴۴-م.  
عنوان و نام پدیدآور: رابینز: آسیب‌شناسی پایه (عمومی)  
ویرایش دهم / تألیف کومار، عباس، استر؛ ترجمه یاسمن  
صادقی، زهرا محمدی، پارسا قوام؛ علیرضا فتح‌اللهی،  
خسرو سبحانیان، زیرنظر مسلم بهادری.  
مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ۱۳۹۶.  
مشخصات ظاهری: ۲ ج.  
فروست: انتشارات کتاب ارجمند؛ ۱۲۵۲  
شابک ج ۱: ۰-۶۵۳-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸  
شابک ج ۲: ۰-۶۵۴-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸  
عنوان اصلی: Robbins basic pathology, 10th ed, 2017.  
عنوان دیگر: اصول پاتولوژی عمومی.  
موضوع: آسیب‌شناسی (Pathology)  
شناسه افزوده: عباس، ابول ک. (Abbas, Abul K.)  
شناسه افزوده: استر، جان سی. (Aster, Jon C.)  
شناسه افزوده: صادقی، یاسمن، ۱۳۷۲-، مترجم.  
شناسه افزوده: محمدی، زهرا، ۱۳۷۰-، مترجم.  
شناسه افزوده: قوام، پارسا، ۱۳۶۷-، مترجم.  
شناسه افزوده: بهادری، مسلم، ۱۳۰۵-.  
شناسه افزوده: رابینز، استنلی لئونارد، ۱۹۱۵-م. اصول  
پاتولوژی عمومی.  
رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۶ ۶۷ الف ۲/۱۱۱ RB  
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۰۷  
شماره کتابشناسی ملی: ۴۸۶۹۲۱۴

کومار، عباس، استر  
آسیب‌شناسی پایه (عمومی)  
ترجمه: دکتر علیرضا فتح‌اللهی، دکتر خسرو سبحانیان،  
یاسمن صادقی، زهرا محمدی، دکتر پارسا قوام  
زیرنظر: دکتر مسلم بهادری  
فروست: ۱۲۵۲  
ناشر: انتشارات کتاب ارجمند  
صفحه‌آرا و طراح داخل متن: فاطمه نویدی  
سرپرست تولید: سحر هداوند  
چاپ: نقش نیاز، صحافی: افشین  
چاپ اول، ۳۳۰۰ نسخه، مهر ۹۶  
شابک دوره: ۰-۶۵۳-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸  
شابک جلد ۱: ۰-۶۵۳-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸  
شابک جلد ۲: ۰-۶۵۴-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و  
هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از  
این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه  
کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

www.arjmandpub.com

#### مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۸۲۰۴۰  
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶  
شعبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۱۳-۳۳۳۳۲۸۷۶  
شعبه بابل: خ گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز، تلفن ۱۱-۳۲۲۲۷۷۶۴  
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست، تلفن ۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰  
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ ...، تلفن ۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۶۵۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید  
ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک  
ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک  
ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

- دوم، ما به عنوان معلم حقیقتاً آگاهیم که دانشجویان پزشکی در مقابل رشد سریع اطلاعات در زمینه اساس مولکولی بیماری‌ها احساس ضعف و سردرگمی می‌کنند. بنابراین آن دسته از «پیشرفت‌های» جدیدی که در آزمایشگاه به دست آمده‌اند ولی هنوز به بالین راه نیافته‌اند را حذف کردیم. بنابراین به عنوان نمونه داروهایی که برای هدف‌گیری جهش‌های سرطانی در حال گسترش هستند و هنوز در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارند مورد بحث قرار نگرفته‌اند، به جز در موارد نادری که شواهدی از اثربخشی آنها در شرف دستیابی است. به‌طور مشابه در اختلالات ناهمگون ژنتیکی، بیشتر بر روی جهش‌های شایع‌تر تمرکز کرده‌ایم بدون اینکه فهرستی از تمام ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های دخیل ارائه کنیم. بنابراین سعی کرده‌ایم بین مباحث پیشرفت علوم و نیازهای دانشجویان در مراحل ابتدایی کارشان تعادل برقرار کنیم. این امر نیازمند تلاش ما برای مطالعه هر فصل بود هرچند که این فصل به تازگی نگارش شده بود، تا در بسیاری از موارد بخش‌هایی را که در ویراست‌های قبلی حضور داشتند را حذف کنیم. امیدواریم که این تغییرات باری از دوش دانشجویان بردارند و ویرایش دهم علاوه بر سادگی در درک، کتابی به روز باشد.
- سوم، از آنجایی که تصاویر درک مطالب دشوار همچون کنترل چرخه سلول و عملکرد ژن‌های سرطانی را تسهیل می‌کنند، این هنر به شکل چشمگیری مورد بازنگری قرار گرفت و با افزودن عمق به تصاویر (به طوری که تصاویر با چهار رنگ و در سه بعد هستند) ارتقا یافت.
- درنهایت، گروهی از مشاورین بالینی را به تیم افزودیم که به ما در حفظ صحت و به‌روزرسانی مطالب بالینی کمک کنند.

به عنوان «ابزار» کمکی دیگری برای دانشجویان جهت تمرکز بر نکات اساسی، به استفاده از کادرهای خلاصه ادامه دادیم؛ این کادرها برای جمع‌بندی نکات اساسی طراحی شده‌اند. این کادرها علی‌رغم وجود خطر افزوده شدن صفحاتی به کتاب، حفظ شدند چرا که دانشجویان به شکلی یکپارچه به ما گفته بودند که این کادرها مفید هستند.

دهمین ویرایش نقطه عطف مهمی در حیات یک کتاب درسی به حساب می‌آید. اینک زمان مناسبی برای نگاه کردن به خاستگاه‌های پاتولوژی پایه است که به بهترین شکل در گفتاری از استنلی رابینز در پیشگفتار ویرایش نخست (۱۹۷۱) خلاصه شده است:

«در مقوله کتاب نیز همانند روندی که در مورد بشر صادق است، گهگاه می‌توان شاهد بود که کتاب‌های حجیم‌تر، کتاب‌هایی با حجم کمتر را در خود جای می‌دهند که می‌کشند از دل کتاب‌های حجیم‌تر بیرون آیند. بدین لحاظ، کتاب حاضر دارای چنین رابطه‌ای با جد بزرگ خود یا همان «آسیب‌شناسی رابینز» است. این کتاب پس از آشکار شدن معضلات دانشجویان پزشکی معاصر بود که پا به عرصه وجود نهاد. امروزه برنامه درسی به گونه‌ای تجدید ساختار یافته است که تأکید بیشتری بر تجربیات بالینی مبذول می‌شود و از این‌رو، مدت زمانی که برای مطالعه وجود دارد نیز به همان نسبت کاهش می‌یابد. در نگارش این کتاب، ضایعات نادر و مبهم بدون هیچ‌گونه عذرخواهی حذف شده‌اند، و ضایعات ناشایع یا جزئی نیز فقط به اختصار شرح داده شده‌اند. با این حال، به نظر ما مهم بود که بحثی کم‌وبیش کامل را برای بیماری‌های عمده ارائه دهیم».

اگرچه دیدگاه‌های استنلی رابینز در مورد اهداف این «بچه رابینز» نیز صادق هستند اما این ویرایش در مورد چند اصل بنیادین اضافه مورد بازنگری قرار گرفته است:

- نخست، واضح است که درک مکانیسم یک بیماری بیش از هر زمان دیگری به پایه‌ریزی قوی علوم پایه استوار است. در همراهی با این مطلب، همواره مطالب زیست‌شناسی سلول و مولکولی پایه را در قسمت‌های پاتوفیزیولوژی فصل‌های گوناگون گنجانده‌ایم. در این ویرایش یک گام به پیش گذاشته ایم و فصل جدیدی تحت عنوان «سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری» را در ابتدای کتاب قرار داده‌ایم. در این فصل تلاش کرده‌ایم تا جنبه‌هایی از زیست‌شناسی سلولی و مولکولی که باور داریم در آماده‌سازی خوانندگان برای بحث پیرامون بیماری‌های خاص نقش دارند را بشکافیم. این فصل در ذات خود یک دوره بازآموزی زیست‌شناسی سلول است.

یابد و منطقی‌تر شود. اینک در عصر دیجیتال قرار دادیم و به همین خاطر متن کتاب به صورت آنلاین در دسترس است. به‌علاوه بیش از ۱۰۰ مورد به‌روزرسانی شده و بازنگری شده توسط یکی از ما (VK) نیز در دسترس قرار دارد و به نسخه الکترونیک کتاب ضمیمه شده است. امیدواریم که این موارد تعاملی موجب بهبود و تقویت یادگیری آسیب‌شناسی از طریق کاربرد موارد بالینی بشود.

ویرایش این کتاب امتیاز بزرگی برای ماست و اعتماد قابل‌توجه دانشجویان و اساتید آسیب‌شناسی نسبت به خود را درک می‌کنیم. نسبت به مسئولیت خود آگاهیم و امیدواریم که این ویرایش به سودمندی و احتمالاً بهتر از اجداد پیشین خود باشد.

اگرچه وارد عصر ژنومیک شده‌ایم اما ابزارهای قدیمی و با سنجش تجزیه و تحلیل کلی و میکروسکوپی همچنان مفید تند و تغییرات ریخت‌شناسی در مرجع حاضر نیز برجسته ه‌اند. تأکید قوی بر روابط آسیب‌شناسی بالینی حفظ شده است. جا که ممکن بوده است اثر آسیب‌شناسی مولکولی بر روی بالینی مورد تأکید قرار گرفته است. خوشحالیم که تمام این بات بدون افزودن شدن قطر کتاب صورت گرفته‌اند.

همچنان بر این باوریم که شفافیت در نگارش و استفاده سب از زبان درک کتاب را تقویت و فرآیند یادگیری را تسهیل نماید. افرادی که با نگارش‌های قبلی کتاب آشنایی دارند مده خواهند کرد که سازماندهی مجدد چشمگیری در ی از فصول کتاب رخ داده است تا جریان اطلاعات بهبود

همکاری می‌کرده است. بیل اشمیت، استراتژیست اجرایی محتوا که دوست و مشوق ما در بسیاری از ویرایش‌ها بوده است نیز سزاوار تشکر است. به مجرد بازنشستگی، مبلغی را به جیم مریت پرداخت کرد؛ جیم مریت پیش از این بر روی کتاب ایمنی‌شناسی که توسط یکی از ما (AKA) نگاشته شده بود، کار کرده بود. جیم یک فرد حرفه‌ای تمام‌عیار است و مسئولیت کتاب را پذیرفت. همچنین از تمام تیم تولید نیز سپاسگزاریم به‌خصوص کلی بروکر، متخصص تولید کتاب به خاطر تحمل درخواست‌های بعضاً «غیرممکن» و شیوه‌های خاص ما در طی دوره‌های بی‌نهایت دشوار که بعضاً تمام‌نشدنی به نظر می‌رسید. به خاطر به اشتراک گذاردن اشتیاق ما برای تعالی از همه تیم Elsevier تشکر می‌کنیم. از جمله کارن گیاکوموکی، بریان سالیبوری، تیم سانتز، کریستین مک‌کرچر، و میلسا دارلینگ. همچنین از دانشجویان و اساتید متعددی که در سراسر جهان با مطرح کردن پرسش‌هایی درباره شفافیت مطلب، همچون ویراستارانی عمل نمودند سپاسگزاریم. تلاش‌های ایشان به ما ثابت کرد که این کتاب جداً توسط ایشان مطالعه شده است.

سرمایه‌گذاری‌هایی همچون این، بار سنگینی را به خانواده نویسندگان تحمیل می‌کند. به همین خاطر از ایشان بابت تحمل غیبت جسمی و روحی‌مان تشکر می‌کنیم. عشق و حمایت‌های بی‌قید و شرط ایشان از ما و نیز باور مشترک‌شان با ما درخصوص سودمند و بالارزش بودن تلاش‌هایمان به ما نیرو بخشید و ما را ممنون خودشان کرد. به‌خصوص از همسرانمان رامیندر کومار، آن عباس و ارین مالون به خاطر ادامه حمایت استوارشان سپاسگزاریم.

و در نهایت ما نویسندگان از یکدیگر سپاسگزاریم به خاطر پیشرفت مشترکمان در سایه دید برتر مشترک در تدریس، فارغ از عقاید و روش‌های گوناگون.

VK

AKA

JCA

هر تلاش بزرگی از این جنس، بدون کمک افراد بسیاری به نتیجه نخواهد رسید. از همکاران فصل‌های گوناگون سپاسگزاریم. بسیاری از ایشان همکاران ویراسته‌های پیشین این کتاب یا همان «رایینز بزرگ» هستند که در فهرست مطالب به ترتیب آورده شده‌اند و تشکر ویژه‌ای از تک‌تک ایشان به عمل می‌آوریم. علاوه بر این از مشاورین بالینی نیز به خاطر اطلاعاتی که در اختیار ما گذاشتند قدردانی می‌کنیم. نام آنها به شکل جداگانه بعد از نام همکاران فهرست شده است. از ادامه همکاری‌مان با جیم پرکینز بسیار خوشحالیم؛ فردی که طراحی‌هایش ایده‌ای انتزاعی از زندگی است و مفاهیم دشوار را شفاف می‌سازد. از اعضای تیم مشاوره بالینی‌مان که فصل‌های گوناگون را برای اطمینان یافتن از صحت و کفایت محتوای بالینی مطالعه نمودند، سپاسگزاریم؛ نام ایشان در صفحه جداگانه‌ای آورده شده است. دستیاران ما ترین نو و تلمای رایت از شیکاگو، آنا نارویز از سان‌فرانسیسکو، و موریل گوتاس از بوستون در انجام کارها با ما همکاری کردند و از ایشان ممنویم.

همکاران بسیاری با ارائه نقدهای کمک‌کننده در مباحث مورد علاقه‌شان، موجب بهبود متن کتاب شدند. این افراد عبارتند از: دکتر ریک آستر که آخرین اخبار در زمینه علم تغییر آب‌وهوا را در اختیار ما قرار داد؛ بسیاری دیگر نقدهایی به فصل‌های گوناگون ارائه کردند از جمله دکتر هاجری ترنر، جرمی سگال، نیکول سیپیریانی، و آلکس گالان در دانشگاه شیکاگو. آلکس گالان به تنهایی بیش از ۱۰۰ مورد بالینی را مورد بازخوانی و به‌روزرسانی قرار داد که به صورت آنلاین در دسترس می‌باشند. سایرین با ارسال عکس‌های ارزشمندی از مجموعه‌های شخصی‌شان به ما کمک کردند؛ از تک‌تک ایشان به دلیل همکاری ارزشمندشان سپاسگزاریم. بابت هرگونه از قلم‌افتادگی سهوی پوزش می‌طلبیم.

افراد بسیاری در Elsevier برای تولید این کتاب نقش داشته‌اند. خوشبختانه این کتاب در دستان ربکا گرولیو بوده است (مدیر، توسعه محتوا)، شخصی که در چندین ویرایش با ما

# منابع آنلاین برای اساتید و دانشجویان

## منابع اساتید

### کادرهای درمان هدفمند

دانشجویان در StudentConsult.com به صورت آنلاین به ۱۴ کادر درمان هدفمند در بخش‌های درمان بالینی دسترسی دارند از جمله استاتین‌ها، درمان هدفمند سرطان پستان، ویتامین D، آسپرین و NSAID، درمان سندرم مارفان، و غیره. این موارد به‌طور نمونه نشان می‌دهند که چگونه شناخت آسیب‌زایی مولکولی موجب پیشرفت درمانی می‌شود.

### فیلم‌ها

دانشجویان در StudentConsult.com می‌توانند به ۳۰ ویدیوی آنلاین دسترسی داشته باشند. این فیلم‌ها شامل این موارد هستند: آپاندیسیت حاد، آدنومیوز، آترواسکلروز، مری بارت، کارسینوم سلول بازال، سرطان پستان، پیلونفریت انسدادی مزمن، CML، سیستمیک فیبروزیس همراه با برونشکتازی، گلوومرولواسکلروز دیابتی، حاملگی خارج رحمی، درمانیت‌آگزمایی، سندرم پولیپوز آدماتوز خانوادگی، ژیلاردیاز، هموکروماتوز، بیماری هیرشپرونک، کاردیومیوپاتی ایسکمیک، نکروز گسترده هپاتوسلولار، تراتوم کیستیک بالغ، کارسینوم متاستاتیک سلول سنگفرشی، آدنوکارسینوم جانی موسینی، اسکروز مولتیپل، واسکولیت نکروزان، اوستئوآرتریت، سرطان پانکراس، کارسینوم سلول کلیوی، سارکومایدوز، سمینوما، توبرکولوز، و کویت اولسرو.

### موارد بالینی

دانشجویان می‌توانند بیش از ۱۰۰ مورد بالینی که در StudentConsult.com به صورت آنلاین در دسترس هستند را مطالعه کنند. این موارد بالینی به گونه‌ای طراحی شده‌اند که ارتباط آسیب‌شناسی بالینی و پاتوفیزیولوژی را تقویت کنند.

### پرسش‌های خودارزایی

دانشجویان می‌توانند به کمک پرسش‌های تعاملی چندگزینه‌ای مرتبط با هر فصل در StudentConsult.com به شکل آنلاین خود را بیازمایند و به خود نمره دهند.

منابع پیش‌رو برای اساتید زمانی که از طریق Evolve تدریس می‌کنند در دسترس است. برای کسب اطلاعات بیشتر با فروشندگان محلی خود تماس بگیرید یا مستقیماً به وب سایت Evolve به آدرس <https://evolve.elsevier.com> مراجعه کنید. توجه: پس از تنظیم ابتدایی حساب کاربری برای دسترسی و تأیید نهایی حساب کاربری به ۱ تا ۳ روز زمان نیاز است.

### مجموعه تصاویر

برای راحتی در کلاس درس، تصاویر را در اختیار اساتید قرار داده‌ایم تا برای اهداف تدریس به کار بگیرند. تصاویر در قالب‌های JPEG، Powerpoint، PDF، با و بدون زیرنویس جهت استفاده در اسلایدهای سخنرانی در دسترس هستند.

### بانک سؤالات

اساتید به بانک کاملی از سؤالات چندگزینه‌ای (بالغ بر ۲۵۰ سؤال) برای استفاده در تدریس دسترسی دارند.

## منابع دانشجویان

منابع پیش‌رو برای دانشجویانی که دهمین ویرایش کتاب آسیب‌شناسی پایه راینز را خریده‌اند در StudentConsult.com در دسترس قرار دارند.

### کتاب آنلاین

متن کامل کتاب در StudentConsult.com به صورت آنلاین در دسترس است. نسخه آنلاین کاملاً قابل جستجو است و تمامی تصاویر کتاب چاپی را در بر می‌گیرد و قابلیت‌های بیشتری همچون بزرگنمایی و نمایش اسلایدی تصاویر چندقسمتی را در اختیار می‌گذارد.



## به نام آن که اندیشه و خرد را به انسان ارزانی داشت

می‌کوش به هر ورق که خوانی  
تا معنی آن تمام دانی

مأخذ و مرجع اصلی برای آموزش پاتولوژی و امتحانات لازم پیشنهاد نمود که این پیشنهاد عملی شد. باید اضافه کنم که تمام چاپ‌های نه‌گانه این کتاب که در سالیان متمادی منتشر شد توسط دانش‌پژوهان ایرانی علاقمند، به فارسی ترجمه و ناشرین کتاب پزشکی آن را به سرعت منتشر کرده‌اند و در اکثریت قریب به اتفاق ترجمه آنها اینجانب نظارت مستقیم داشته‌ام. همان‌طوری که در بالا اشاره کردم در سال‌های متمادی فقط تجدید چاپ نشد بلکه در هر نوبت تغییرات اساسی هماهنگ با پیشرفت دانش پزشکی و به ویژه پاتولوژی در آن داده شده است. و چنانچه فرصت کرده باشید با مراجعه به کتابخانه‌ها و مشاهده چاپ‌های قبلی به تفاوت‌های هر دوره پی خواهید برد. این تفاوت‌ها نه تنها در متون نوشتاری دیده می‌شود بلکه در فرمت کتاب و آسان‌یادگیری آن نیز تأثیر گذاشته است.

همگان می‌دانند دانش و عملکرد در رشته‌های پزشکی به‌طور دائم و حتی روزمره در حال تغییر است و هم‌زمان که پژوهش‌های جدید و تجربیات تازه وسعت می‌گیرد به همان اندازه و به سرعت توانایی‌ها و فهم ما در علوم نظری و عملی افزایش می‌یابد و بالتبع این فزونی‌ها در علوم پزشکی به میزان زیادی در برخورد با بیماری و بیماران و نحوه اداره بیماری‌ها تأثیرگذار است و به همین مناسبت نوشته‌هایی که ما برپایه آنها خدمت و عمل می‌کنیم تغییر می‌یابد و اینجا است که کتاب‌های پزشکی به خصوص آن گروه که با Science and Research سروکار دارند که در رأس آنها پاتولوژی قرار دارد متحول و حتی گاهی به صورت بنیادی تغییر می‌یابند.

کتاب حاضر که توسط مؤسسه انتشاراتی ارجمند در اختیار شما قرار می‌گیرد تمام ویژگی‌هایی که یک ناشر خوب در ترجمه و انتشار کتب پزشکی ملحوظ می‌دارد رعایت کرده است. در چاپ ویرایش دهم چند نکته مورد توجه قرار گرفته است.

حدود چهل سال پیش یعنی دهه پنجاه شمسی اولین بار کتاب بسیار جالب Robbins Basic Pathology توسط عده‌ای از همکاران به من ارائه شد تا با هدایت و سرپرستی این‌جانب آن را به فارسی برگردانند. من قبلاً کتاب دیگری از پروفسور استانی رابینز (Stanley Robbins) تحت عنوان Robbins Pathologic Basis of Disease که توسط همکاران و دانشجویان دیگری زیر نظرم با اجازه خود آقای پروفسور رابینز به زبان فارسی ترجمه شده بود آشنا بودم ولی از این کتاب جدید بی‌خبر بودم. پس از بررسی دقیق که حدود یک هفته مرا مشغول داشته بود دیدم الحق کتاب مفیدی است و برای آموزش دانشجویان در دوره عمومی پزشکی بسیار آسان‌تر و عملی‌تر از کتاب اصلی است. خود دکتر رابینز این کتاب را Baby Robbins نامیده بود. در مقدمه کتاب در سال ۱۹۷۱ نوشته بود:

"it arose from an appreciation of the modern medical student's dilemma. As the curriculum has become restructured to place greater emphasis on clinical experience, time for reading is correspondingly curtailed..."

بر این پایه Baby Robbins به سرعت هم مورد قبول استادان مسئول آموزش پاتولوژی دانشجویان و هم خود دانشجویان علوم پزشکی قرار گرفت. هر چهار یا پنج سال کتاب تجدید نظر و با فزونی‌ها و کاستی‌هایی که مورد نظر استادان بود چاپ می‌شود و اکنون چاپ دهم (۲۰۱۸) آن منتشر و در اختیار دانشجویان و پاتولوژیست‌ها قرار می‌گیرد. چون این کتاب بسیار استقبال شده بود و استادان پاتولوژی نیز به آن علاقمند بودند. هیئت آسیب‌شناسان در کمیته برنامه‌ریزی پزشکی عمومی نیز کوریکولوم آموزش آسیب‌شناسی برای دانشجویان رشته عمومی پزشکی کتاب Basic Pathology را در برنامه قرار داده و آن را

چاپ‌های گذشته بوده که کاربرد بالینی چندانی نداشته‌اند و در این چاپ حذف گردیده‌اند.

نکته دیگری که در این کتاب مورد توجه قرار گرفته ایجاد ارتباط بیشتر و تنگاتنگ‌تر بین پزشکان بالینی و دانش پاتولوژی است و بر این اصل دو نکته عمیقاً مورد توجه قرار گرفته است اول آنکه اکثر نویسندگان بخش‌ها علاوه بر استادی در رشته پاتولوژی MD-Pathologist دارای تحصیلات PhD هستند. به این معنی که علاوه بر تشریف بر پزشکی عمومی و آسیب‌شناسی در رشته‌ای از علوم پایه دارای تحصیلات دکتری اضافی هستند. نکته دوم در این کتاب استفاده از محضر تعداد زیادی از متخصصان رشته‌های مختلف بالینی که اکثریت آنها از استاد تمام‌های دانشگاه‌های معتبر هستند. این مشاوره به مزیت کتاب بسیار افزوده است زیرا آن مطالبی را دانشجوی پزشکی باید بداند که بتواند ارتباط آنها را با کارهای بالینی درک کرده باشد، در این کتاب این موضوع مد نظر قرار گرفته است.

یکی از نکات مهم در این کتاب استفاده از تصاویری است که عالمانه و هنرمندانه و در چهار رنگ و برای فهم آسان‌تر مطالب کتاب به تصویر کشیده شده است. این موضوع از اهمیت خاص برخوردار است. در بعضی نکات ممکن است تنها خواندن مطالب نوشتاری تکافو نکند و اگر در تصویرها نمایانده شوند دانشجوی بهتر و ساده‌تر مطلب را می‌گیرد. در تمام فصل‌ها (کتاب رابینز عمومی ۹ فصل و کتاب رابینز اختصاصی ۱۵ فصل) از آخرین اطلاعات به دست آمده درباره بیماری‌ها بدون اطاله کلام استفاده شده است. در این رابطه مؤلفین کوشیده‌اند بیشتر در نوشته‌های قبلی تجدیدنظر کنند و مطالب تازه بیان کنند برای مثال در میان انواع حالات مرگ سلولی دو نوع نسبتاً تازه Necroptosis and Pyroptosis را مطرح کرده‌اند (فصل دوم) و این تجدیدنظرها و دوباره‌خوانی‌ها و کم و زیاد کردن مطالب هر فصل کار بسیار عظیمی است که کتاب رابینز را از سایر کتب پزشکی که هرچند سال یکبار تجدید چاپ می‌شوند مستثنی می‌کند. بخش مراجعه به مستندات اضافی دیگر و "مشق شب" یکی دیگر از ویژگی‌های کتاب حاضر که کمک بسیاری در فهم مطالب می‌کند.

سخن در هر یک فصول کتاب بسیار است که می‌بایست گفته شود، ولی وقت عزیز خوانندگان اجازه نمی‌دهد که ویژگی‌های هر یک از فصول را ذکر کنیم و آن را به خود خوانندگان عزیز واگذار می‌نمایم. مؤسسه انتشاراتی به زعامت دوست عزیز آقای دکتر ارجمند از من خواستند ضمن بررسی

از آنجا که امروزه درک مکانیسم بیماری‌ها فقط و بیش از گذشته مبتنی بر داشتن درک کافی و پایه قوی در علوم پایه (علوم اساسی) است، لذا در این کتاب بسیار بر این علوم تکیه شده است و به این منظور توجه کاملی به شناخت سلول و نماهای مولکولی آن گردیده و حتی برای اولین بار بخشی تحت عنوان سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری "The cell as a unit of health and disease" اضافه گردیده است و یادمانی از پدر آسیب‌شناسی یعنی رودولف ویرشو (Virchow) آلمانی است که بیش از یکصد سال پیش این موضوع را تحت عنوان (سلول پایه اصلی سلامت و بیماری‌ها) را مطرح کرده بود. این بخش که فصل اول کتاب را تشکیل می‌دهد حاوی مسایل بسیار جدید در حوزه سلول، ژن و مولکول است که با ۲۲ تصویر رنگی گویا به‌طور ساده و قابل فهم ارائه گردیده است.

در سال‌های اخیر این تفکر بنیادی به قدری مورد توجه قرار گرفته است که برنامه‌ریزان پزشکی تغییر آموزش کلاسیک را به پزشکی سلولی و مولکولی "Cellular and Molecular Medicine" پیشنهاد می‌نمایند و ما در فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران در این باره مشغول بررسی هستیم. کتاب رابینز در این بخش مروری اجمالی بر اصول پایه و باز نمایانند پیشرفت‌های اخیر است که به مکانیسم بیماری‌ها در ارتباط با ژنوم - توالی‌های DNA و ویژگی‌های RNAs و مشتقات آن و آنچه را که یک دانشجوی دوره عمومی پزشکی نیاز دارد می‌آموزد. البته در ادامه کار در بقیه فصول هر جا لازم باشد به این مطالب به صورت تکمیلی می‌پردازد.

شکی نیست که درک این مفاهیم در پزشکی اگرچه بسیار مهم است ولی شاید تمامی آن در دوره آموزش پزشکی لازم نباشد لذا نویسندگان کتاب سعی کرده‌اند آن مقدار که مرتبط به توانایی آموختن در دوره دانشجویی باشد مطرح نمایند به همین دلیل موارد بسیار زیادی در این پژوهش‌ها وجود دارد که بسیار مهم‌اند و نویسندگان عنوان New Breakthrough به آنها داده‌اند ولی در این کتاب به آن نپرداخته‌اند چون بسیاری از آنها در مرحله عملی قرار نگرفته‌اند و در حد پژوهش‌اند. مشابه این عملکرد در بررسی همه بیماری‌ها نیز عمل شده است فقط آن عده از بیماری‌ها که بیشتر در دسترس آموزش پزشکی عمومی است مثلاً از بین تعداد بیشمار عیوب ژنتیکی هتروژن و یا انواع بسیار گوناگون بیماری‌های ناشی از نقص ایمنی فقط تعداد اندکی که شایع‌تراند مطرح شده است. علاوه بر آن مواردی که در

مترجمین عزیز از واژه‌های فارسی فرهنگستان بهره گیرند که به غنای علمی (خصوصاً پزشکی) زبان شیرین فارسی کمک نمایند. البته من دقت مترجمین محترم را ارج می‌نهم. و امیدوارم این خواهش در آینده هم از طرف ناشر و هم مترجمین مورد قبول قرار گیرد. مجدداً و از صمیم قلب امیدوارم این خدمت فرهنگی مؤسسه انتشاراتی ارجمند مرضی‌حق بوده و دانشجویان عزیز از آن بهره گیرنده، موفقیت همه شما را در خدمت به مردم محروم آرزومندم.

### دکتر مسلم بهادری

استاد ممتاز آسیب‌شناسی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران  
تهران - ششم شهریور ۱۳۹۶

کامل ترجمه (که تمامی ۹ فصل بخش عمومی را در اختیار اینجانب قرار دادند و حدود دو هفته آنها را بررسی کرده‌ام) چند کلمه‌ای در باب کتاب و ترجمه آن بنویسیم. مترجمین تا آنجا که بررسی کردم با دقت زایدالوصف مباحث را خصوصاً فصل اول که برای اولین بار در ویرایش دهم وارد شده و حاوی نکات بسیار تازه است ترجمه روان کرده‌اند.

نکته‌ای که شاید تذکر آن لازم باشد خیلی از اصطلاحات به کار برده شده در این ترجمه که با حروف فارسی لغت خارجی آن نوشته شده از طرف فرهنگستان زبان و ادب فارسی معادل‌های زیبایی برای آنها معرفی شده‌اند و من و عده زیادی از همکارانم در این واژه‌گزینی‌ها با فرهنگستان همکاری داریم جا دارد و این واژه‌ها از طرف فرهنگستان چاپ و منتشر شده‌اند لذا بهتر است

۱۳	فصل ۱ سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری ریچارد ن. میشل
۵۴	فصل ۲ آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری سلول
۹۱	فصل ۳ التهاب و ترمیم
۱۴۷	فصل ۴ اختلالات همودینامیک، ترومبوز، و شوک
۱۸۰	فصل ۵ بیماری‌های دستگاه ایمنی
۲۷۲	فصل ۶ نئوپلازی
۳۴۴	فصل ۷ بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان آئیربان مایترا
۴۱۹	فصل ۸ بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای
۴۷۵	فصل ۹ آسیب‌شناسی کلی بیماری‌های عفونی الکساندر جی. مک‌آدام، کارن م. فرانک
۵۰۳	نمایه

## سلول به عنوان واحدی از

## سلامتی و بیماری

CURATIVE MEDICINE

Telegram : &gt;&gt;&gt; @khu\_medical

رئوس مطالب فصل

پیام‌رسانی، ۳۸	ماشین بیوستیزی: شبکه اندوپلاسمی و	ژنوم، ۱۳
عوامل رونویسی، ۳۹	دستگاه گلژی، ۲۹	DNA غیرکدکننده، ۱۳
عوامل رشد و گیرنده‌ها، ۳۹	دفع مواد زائد: لیزوزوم‌ها و	سازمان‌دهی هستون، ۱۶
ماتریکس خارج سلولی، ۴۲	پروتئازوم‌ها، ۳۱	میکرو RNA و RNA بلند غیر
اجزای ماتریکس خارج سلولی، ۴۴	میتوئولیسیم سلولی و عملکرد	کدکننده، ۱۸
حفظ جمعیت‌های سلول، ۴۷	میتوکندریایی، ۳۳	خانه‌داری سلولی، ۲۰
تکثیر و چرخه سلول، ۴۷	فعال‌سازی سلولی، ۳۴	غشای پلاسمایی: حفاظت و به دست
سلول‌های بنیادی، ۵۰	پیام‌رسانی سلول، ۳۵	آوردن مواد مغذی، ۲۲
نتیجه‌گیری، ۵۳	مسیرهای هدایت پیام، ۳۷	اسکلت سلولی، ۲۷
	پروتئین‌ها، پیوستگاه‌ها، و گروه‌های تنظیمی	برهم‌کنش‌های سلول - سلول، ۲۸

## ژنوم

توالی‌یابی ژنوم انسان در اوایل قرن بیست‌ویکم، نشانگر دستاوردی برجسته در علم زیست پزشکی بود. از آن پس، کاهش سریع هزینه توالی‌یابی و ایجاد ظرفیت کامپیوتری تجزیه و تحلیل مقادیر زیادی از اطلاعات، نویدبخش انقلابی در درک ما از سلامتی و بیماری بود. در همان زمان، اطلاعات به دست آمده سطحی شگفت‌انگیز از پیچیدگی را آشکار کردند که فراتر از توالی‌یابی خطی ژنوم بود. توانایی این ابزارهای قدرتمند جدید در گسترش درک ما از بیماری‌زایی و به پیش بردن نوآوری‌های درمانی، دانشمندان و مردم عادی را به یک اندازه به هیجان آورد.

## DNA غیرکدکننده

ژنوم انسان شامل ۳/۲ میلیارد جفت‌باز DNA است. با این حال، درون ژنوم تنها حدود ۲۰,۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین وجود دارند

از لحاظ لغوی پاتولوژی به معنی آسیب‌هاست (در یونانی *pathos* به معنی آسیب و *logos* به معنی مطالعه است)؛ و آن‌طور که در طب نوین به کار برده می‌شود، به معنی مطالعه بیماری است. یقیناً ادعای ویرشو<sup>۱</sup> مبنی بر اینکه بیماری از سطح سلولی آغاز می‌شود صحیح بود، اما اینک فهمیده‌ایم که آشفتگی‌های سلولی از تغییرات مولکول‌هایی (ژن‌ها، پروتئین‌ها، و سایر مولکول‌ها) منشأ می‌گیرند که بر ادامه حیات و رفتار سلول‌ها اثر می‌گذارند. بنابراین اساس آسیب‌شناسی نوین بر درک اختلالات سلولی و مولکولی‌ای استوار است که منجر به بروز بیماری‌ها می‌شوند. در نظر گرفتن این اختلالات در چهارچوب ساختار و عملکرد طبیعی سلولی (که موضوع این فصل مقدماتی است) کمک‌کننده است. خلاصه کردن عرصه وسیع و شگفت‌انگیز زیست‌شناسی سلول در قالب یک فصل، امری غیرواقع‌بینانه و حتی نامطلوب است. در نتیجه به جای تلاش برای انجام مروری جامع، هدف ما در اینجا مروری اجمالی بر اصول پایه و برجسته کردن پیشرفت‌های اخیر است که به مکانیسم بیماری‌هایی که در خلال ادامه کتاب مورد تأکید قرار گرفته‌اند، مرتبط می‌باشند.

- کروماتین مشارکت نمایند.  
• مناطق خاص ساختاری DNA شامل تلومرها<sup>۶</sup> (انتهاهای کروموزوم) و سانترومرها<sup>۷</sup> («افسار» کروموزوم).

نکته مهم اینکه بسیاری از گوناگونی‌های ژنتیکی (چندشکلی‌ها)<sup>۹</sup> همراه با بیماری‌ها در مناطقی از ژنوم قرار گرفته‌اند که رمزگذاری‌کننده پروتئین نیستند. بنابراین، گوناگونی در تنظیم ژن احتمالاً نقش مهم‌تری از تغییرات ساختاری در پروتئین‌های خاص در ایجاد بیماری دارد. نکته شگفت‌آور دیگری که از توالی‌یابی ژنوم حاصل شد این است که هر دو انسانی معمولاً در بیش از ۹۹/۵٪ از DNA با هم یکسان هستند (و ۹۹٪ توالی با شامپانزه‌ها یکسان است)! بنابراین گوناگونی افراد از جمله حساسیت متمایز آنها نسبت به بیماری‌ها و مواجهات محیطی در کمتر از ۰/۵ درصد DNA ما رمزگذاری شده‌اند (مهم اینکه این میزان هنوز معادل حدود ۱۵ میلیون جفت باز می‌باشد).

دو شکل شایع‌تر گوناگونی DNA در ژنوم انسانی عبارتند از: چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی<sup>۱۰</sup> (SNPs) و گوناگونی‌های تعداد نسخه<sup>۱۱</sup> (CNVs).

- SNPها گوناگونی‌هایی در موقعیت‌های تک‌نوکلئوتیدی هستند و تقریباً همیشه دواللی هستند (در یک جایگاه مشخص درون جمعیت تنها دو گزینه وجود دارد، مثل A یا T). بیش از ۶ میلیون SNP انسانی شناسایی شده است که بسیاری از آنها دارای طیف وسیعی از فراوانی در جمعیت‌های مختلف هستند. جنبه‌های زیر حائز اهمیت هستند:

- SNPها در طول ژنوم واقع می‌شوند؛ درون اگزون‌ها، اینترون‌ها، نواحی بین ژنی، و نواحی کدکننده.
- حدود ۱٪ SNPها در مناطق کدکننده واقع می‌شوند که تقریباً برابر با میزانی است که انتظار داریم به صورت شانس رخ دهد، چرا که نواحی کدکننده حدود ۱/۵٪ ژنوم را تشکیل می‌دهند.
- SNPهایی که در مناطق غیرکدکننده قرار می‌گیرند می‌تواند در عناصر تنظیمی درون ژنوم قرار بگیرند و

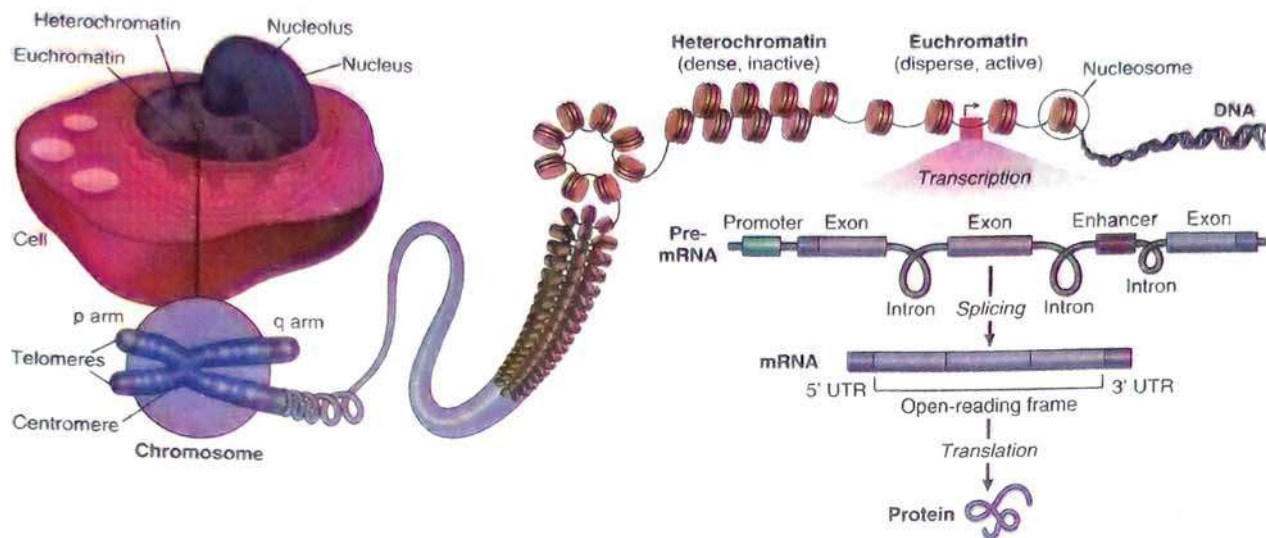
- |                                     |                            |
|-------------------------------------|----------------------------|
| 1- dark matter                      | 2- architectorial planning |
| 3- promoter                         | 4- enhancer                |
| 5- transposons                      | 6- telomeres               |
| 7- centromeres                      | 8- chromosome tethers      |
| 9- polymorphisms                    |                            |
| 10- single-nucleotide polymorphisms |                            |
| 11- copy number variations          |                            |

که معادل ۱/۵٪ ژنوم می‌باشد. پروتئین‌های رمزگذاری شده توسط این ژن‌ها اجزای اصلی تشکیل دهنده سلول‌ها هستند و به عنوان آنزیم‌ها، اجزای ساختاری، و مولکول‌های پیام‌رسان ایفای نقش می‌کنند. هرچند که عدد ۲۰,۰۰۰ تعداد واقعی پروتئین‌های رمزگذاری شده را کمتر از میزان واقعی تخمین می‌زند (بسیاری از ژن‌ها رونوشت‌های متعددی از RNA تولید می‌کنند که ایزوفرم‌های پروتئینی مجزایی را رمزگذاری می‌کنند)، با این حال این موضوع شگفت‌انگیز است که کرم‌هایی که از کمتر از ۱۰۰۰ سلول تشکیل شده‌اند و ژنومی ۳۰ برابر کوچک‌تر دارند نیز از حدود ۲۰,۰۰۰ ژن رمزگذاری‌کننده پروتئین شکل گرفته‌اند. شاید عجیب‌تر این باشد که بسیاری از این پروتئین‌ها، هومولوگ‌های قابل شناسایی مولکول‌های بیان شده در انسان هستند. پس چه چیزی موجب تمایز انسان‌ها از کرم‌ها می‌شود؟

پاسخ این سؤال کاملاً مشخص نیست اما شواهد از این ادعا حمایت می‌کنند که تفاوت موجود، در ۹۸/۵٪ ژنوم انسان که پروتئین‌ها را رمزگذاری نمی‌کند نهفته است. عملکرد این قطعات بلند DNA (که «ماده تاریک»<sup>۱</sup> ژنوم نیز نامیده می‌شوند) برای سال‌ها به صورت رازی باقی مانده بود. با این حال هم اکنون مشخص شده است که در نهایت بیش از ۸۵٪ ژنوم انسان رونویسی می‌شود و حدود ۸۰٪ آن به تنظیم بیان ژن اختصاص می‌یابد. همچنین با وجود اینکه پروتئین‌ها قطعات ساختمانی و سخت‌افزاری موردنیاز برای هم‌گذاری سلول‌ها، بافت‌ها، و موجودات زنده را فراهم می‌کنند، اما این نواحی غیر رمزگذاری‌کننده ژنوم هستند که «برنامه‌ریزی ساختاری»<sup>۲</sup> حیاتی را به وجود می‌آورند.

- گروه‌های اصلی عملکردی توالی‌های DNA غیرکدکننده پروتئین که در ژنوم انسانی یافت شده‌اند عبارتند از (شکل ۱-۱):
- مناطق آغازگر<sup>۳</sup> و تقویت‌کننده<sup>۴</sup> که به عوامل رونویسی پروتئین متصل می‌شوند.
- جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌هایی که درجه بالاتری از ساختارهای کروماتین را سازمان‌دهی و حفظ می‌کنند.
- RNAهای تنظیمی غیررمزگذاری‌کننده. بخش اعظم ۸۰٪ ژنوم اختصاص یافته به عملکردهای تنظیمی به صورت RNAها رونویسی می‌شود (میکروRNAها و RNAهای بلند غیررمزگذاری‌کننده که در ادامه توصیف خواهند شد)، که این RNAها هرگز به پروتئین ترجمه نمی‌شوند اما می‌توانند بیان ژن را تنظیم کنند.

- عناصر ژنتیک متحرک (مثل ترانسپوزون‌ها)<sup>۵</sup>. نکته قابل توجه اینکه بیش از یک‌سوم ژنوم انسان از چنین «ژن‌های جهنده‌ای» تشکیل یافته است. این قطعات می‌توانند پیرامون ژنوم حرکت کنند و در تنظیم ژن و سازمان‌دهی



شکل ۱-۱ سازماندهی DNA هسته‌ای. در سطح میکروسکوپ نوری، ماده ژنتیک هسته‌ای به صورت یوکروماتین پراکنده و فعال از نظر رونویسی یا هتروکروماتین که به‌طور فشرده بسته‌بندی شده و از نظر رونویسی غیرفعال می‌باشد، سازماندهی شده است؛ کروماتین همچنین می‌تواند به صورت مکانیکی به غشای هسته‌ای متصل گردد و اختلال غشای هسته‌ای می‌تواند بر رونویسی اثر بگذارد. کروموزوم‌ها (همان‌طور که نشان داده شده است) تنها در طی تقسیم سلولی یا میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند. در طی میتوز، به صورت کروماتیدهای جفت شده که در سانترومرها به یکدیگر متصل شده‌اند، سازمان می‌یابند؛ سانترومرها به عنوان محلی برای شکل‌گیری کمپلکس پروتئینی کینتوکور<sup>۱</sup> عمل می‌کنند که تفکیک کروموزوم در متافاز را تنظیم می‌نماید. تلومرها توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری هستند که انتهای کروماتیدها را می‌پوشانند و اجازه همانندسازی‌های مکرر کروموزومی بدون از دست رفتن DNA در انتهای کروموزوم را فراهم می‌کنند. کروماتیدها به بازوهای کوتاه «P» («petite») و بلند «Q» («حرف بعدی در ترتیب الفباء») تقسیم‌بندی می‌شوند. الگوی اتصالی خاص کروماتیدها به محتوای نسبی GC (محتوای GC کمتر در باندها نسبت به بین باندها)، با ژن‌هایی که تمایل دارند در مناطق بین باندها قرار بگیرند نسبت داده شده است. رشته‌های منفرد کروماتین از رشته‌های متشکل از نوکلئوزوم‌ها (DNA پیچ خورده پیرامون هسته‌های اکتامری هیستون) تشکیل شده‌اند که این نوکلئوزوم‌ها به وسیله قطعات اتصالی DNA به یکدیگر متصل شده‌اند. آغازگرها مناطقی غیرکدکننده از DNA هستند که رونویسی از ژن را آغاز می‌کنند؛ آغازگرها بر روی همان رشته و در بالادست ژن مربوطه قرار دارند. تقویت‌کننده‌ها مناطقی تنظیمی هستند که می‌تواند از واری فاصله‌ای ۱۰۰ کیلوبازی یا بیشتر بیان ژن را تنظیم کنند؛ این کار را با حلقه زدن به سمت آغازگرها و فراخوانی عوامل اضافی موردنیاز برای به پیش راندن بیان گونه‌های pre-mRNA انجام می‌دهند. در ادامه توالی‌های ایترونی از pre-mRNA برش خورده و خارج می‌شوند تا پیام قطعی‌ای را تولید کنند که شامل اگزونها (که به پروتئین ترجمه می‌شوند) و نواحی ترجمه نشده ۵' (UTR) و ۳' (که احتمالاً دارای عملکردهای تنظیمی هستند) می‌باشد. علاوه بر توالی‌های تقویت‌کننده، آغازگر، و UTR، عناصر غیرکدکننده در سرتاسر ژنوم یافت می‌شوند؛ این عناصر عبارتند از: تکرارهای کوتاه، نواحی اتصالی به عامل تنظیمی، RNAهای غیرکدکننده تنظیمی، و ترانس پوزون‌ها.

نامتوازن قرار دارند.

- اثر بیشتر SNPها بر روی حساسیت نسبت به بیماری، ضعیف است و این مطلب هنوز در دست بررسی است که آیا شناسایی چنین گوناگونی‌هایی (به تنهایی یا در ارتباط با هم‌دیگر) می‌تواند برای توسعه راهبردهای مؤثر پیش‌بینی یا پیشگیری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد؟

- CNVها شکلی از گوناگونی ژنتیک هستند که شامل تعداد

بنابراین بیان ژن را دستخوش تغییر نمایند؛ در چنین مواردی ممکن است SNP اثری مستقیم بر روی حساسیت به بیماری داشته باشد.

- SNPها همچنین می‌توانند یک گوناگونی «خنثی» باشند و هیچ اثری بر روی عملکرد ژن یا فنوتیپ ناقل نداشته باشند.

- حتی SNPهای «خنثی» نیز در صورت توارث همزمان با یک ژن مرتبط با بیماری (در نتیجه نزدیکی فیزیکی به آن ژن)، می‌توانند نشانگرهای مفیدی باشند. به بیانی دیگر، SNP و عامل ژنتیکی مسبب در ارتباطی

1- Kinetochore

مقاوتی از قطعات بزرگ و به هم پیوسته DNA می باشد؛ این قطعات طیفی از ۱۰۰۰ جفت باز تا میلیون ها جفت باز را شامل می شوند. در برخی موارد این موقعیت ها مانند SNP ها دو آللی هستند و به سادگی در زیرگروهی از جمعیت مضاعف شده یا حذف می شوند. در سایر موارد بازآرایی پیچیده ای از ماده ژنتیک وجود دارد که دارای آلل های متعددی در جمعیت انسانی می باشد. CNV ها مسئول تفاوت چندمیلیون جفت بازی توالی بین هر دو فرد می باشند. حدود ۵۰٪ CNV ها توالی های کدکننده ژن را درگیر می کنند؛ بنابراین ممکن است CNV ها زمینه ساز قسمت اعظم تنوع فنوتیپی انسان باشند.

توجه به این نکته حائز اهمیت است که دگرگونی های موجود در توالی DNA به خودی خود نمی تواند تنوع فنوتیپی موجود در جمعیت های انسانی را شرح دهند؛ به علاوه توارث کلاسیک ژنتیک نیز نمی تواند تفاوت های فنوتیپی دوقلوهای تک تخمکی را شرح دهد. پاسخ این معماها احتمالاً در اپی ژنتیک نهفته است - تغییرات موروثی در بیان ژن که توسط تغییرات توالی DNA ایجاد نشده اند (ادامه متن را ببینید).

### سازمان دهی هیستون

با وجود اینکه تقریباً تمامی سلول های بدن ترکیب ژنتیکی یکسانی دارند، سلول های تمایز یافته دارای ساختارها و عملکردهای مجزایی هستند که از برنامه های بیان ژن مختص یک رده منشأ می گیرند. چنین تفاوت هایی در رونویسی و ترجمه DNA که به نوع سلول اختصاص دارند، به وسیله تغییرات اپی ژنتیک تنظیم می گردند؛ این تغییرات اپی ژنتیک شامل تغییرات متعددی می باشد که عمیقاً بیان ژن را تحت تأثیر قرار می دهند و عبارتند از:

- سازمان دهی کروماتین (شکل ۱-۲). DNA ژنومی در قالب نوکلئوزوم هایی بسته بندی شده است که از قطعاتی ۱۴۷ جفت بازی تشکیل یافته اند که پیرامون یک هسته مرکزی پروتئینی به نام هیستون ها پیچ خورده اند. نوکلئوزوم ها مشابه دانه های تسبیح هستند که توسط DNA های کوتاه اتصالی به یکدیگر متصل گشته اند؛ کل ساختار عموماً کروماتین نامیده می شود. مهم اینکه پیچ خوردگی و متراکم شدن کروماتین در هر سلول خاص در مناطق ژنومی مختلف متفاوت است. بنابراین کروماتین هسته ای به دو شکل پایه وجود دارد (که توسط بافت شناسی استاندارد قابل مشاهده است): (۱) هتروکروماتین<sup>۱</sup> که از نظر هیستوشیمیایی متراکم و از نظر رونویسی غیرفعال است و

(۲) یوکروماتین<sup>۲</sup> که از نظر هیستوشیمیایی پراکنده و از نظر رونویسی فعال می باشد. از آنجایی که تنها یوکروماتین اجازه بیان ژن را می دهد و لذا هویت و فعالیت سلول را معین می کند، دسته ای از فرآیندها وجود دارند که به شدت وضعیت کروماتین را تنظیم می کنند (در زیر توضیح داده شده است).

- متیلاسیون DNA. سطوح بالای متیلاسیون DNA در عناصر تنظیمی ژن، به طور معمول منجر به تراکم کروماتین و خاموش شدن رونویسی می گردد. همانند تغییرات هیستون (در ادامه خواهید دید)، متیلاسیون DNA به شدت توسط متیل ترانسفرازها، آنزیم های دمتیله کننده، و پروتئین های متصل شوند به DNA متیله شده تنظیم می گردد.

- عوامل تغییردهنده هیستون. نوکلئوزوم ها ساختارهایی بسیار پویا هستند که توسط آرایه ای از پروتئین های هسته ای و تغییرات پس از ترجمه ای تنظیم می شوند:

- کمپلکس های بازسازی کروماتین<sup>۳</sup> می توانند نوکلئوزوم ها را بر روی DNA تغییر موقعیت بدهند، عناصر تنظیمی ژن مانند آغازگرها را آشکار یا پنهان نمایند.

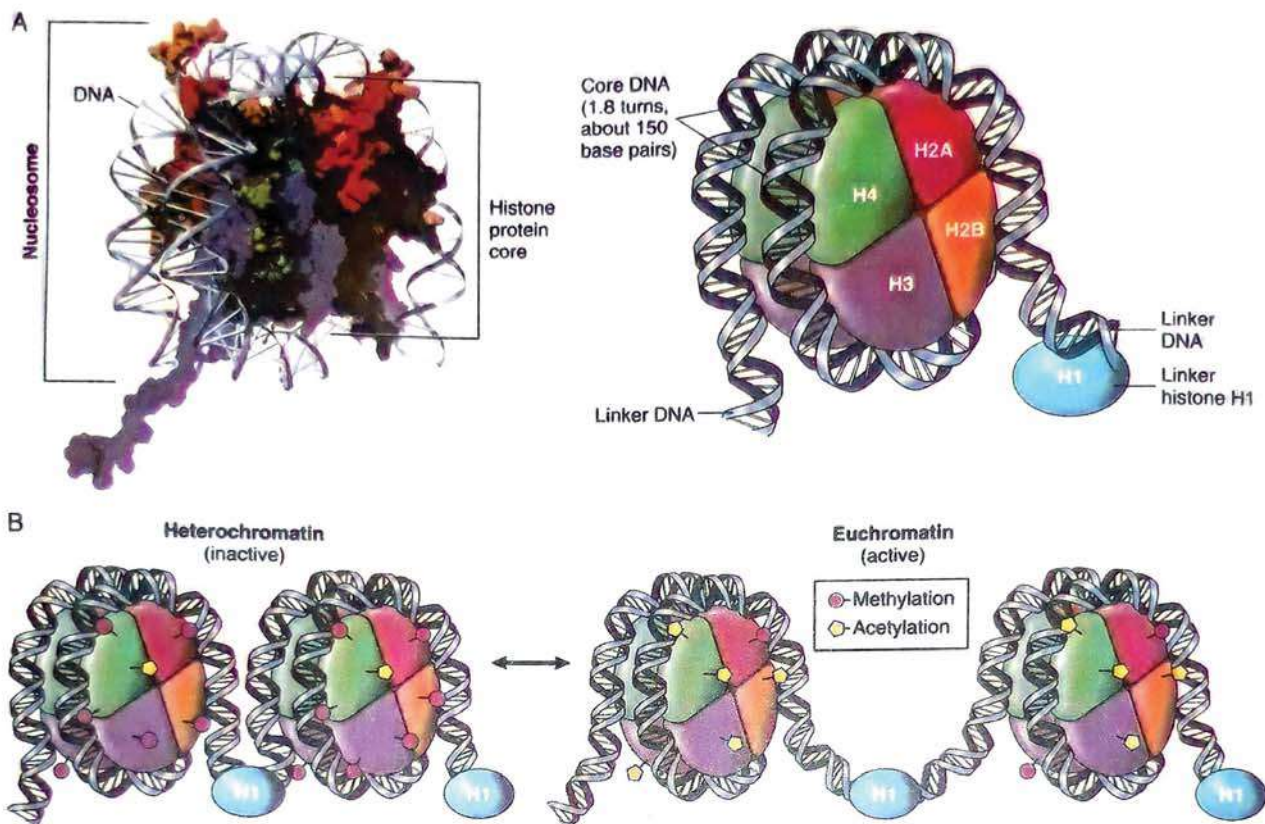
- کمپلکس های «نگارنده کروماتین<sup>۴</sup>» حامل بیش از ۷۰ تغییر کووالان هیستون هستند که عموماً تحت عنوان نشانه ها از آنها یاد می شود. این موارد شامل متیلاسیون، استیلاسیون، و فسفریلاسیون ریشه های اسید آمینه ای خاص هیستون می باشند؛ متیلاسیون هیستون ریشه های لیزین و آرژنین به وسیله آنزیم های نگارنده اختصاصی انجام می شود؛ متیلاسیون ریشه های لیزین هیستون می تواند منجر به فعال سازی یا سرکوب رونویسی گردد که به این نکته بستگی دارد که کدام ریشه هیستون «نشانه گذاری» شده است. استیلاسیون هیستون ریشه های لیزین (که توسط هیستون استیل ترانسفراز صورت می گیرد) تمایل دارد کروماتین را باز کرده و رونویسی را افزایش دهد؛ داستیلازهای هیستون (HDAC) این فرآیندها را معکوس می کنند و منجر به متراکم شدن کروماتین می گردند. فسفریلاسیون هیستون ریشه های سرین می تواند کروماتین را باز یا متراکم کند، تا رونویسی را به ترتیب افزایش یا کاهش دهد.

1- heterochromatin

2- euchromatin

3- chromatin remodeling complexes

4- chromatin writer complexes



شکل ۱-۲ سازماندهی کروماتین. (A) نوکلئوزومها از اکتامرهای پروتئینها تشکیل شدهاند (دو تا از هر زیرواحد هیستون H2A، H2B، H3، و H4) که به وسیله ۱/۸ حلقه ۱۴۷ جفت بازی DNA احاطه گشتهاند؛ هیستون H1 بر روی DNA اتصال یافته و ۲۰ تا ۸۰ نوکلئوتیدی بین نوکلئوزومها قرار میگیرد و به پایداری کلی ساختار کروماتین کمک میکند. زیرواحدهای هیستون دارای بار مثبت هستند و به این ترتیب به DNA دارای بار منفی اجازه متراکم شدن می دهند. (B) موقعیت نسبی باز شدن تاب خوردگی DNA (و در نتیجه قرار گرفتن در دسترس عوامل رونویسی) توسط تغییرات هیستون تنظیم می شود، به عنوان نمونه توسط استیلایسون، متیلایسون، و/یا فسفریلایسون (که «نشانهها» نیز نامیده می شوند)؛ نشانهها به شکلی پویا نوشته شده و پاک می شوند. نشانههای به خصوصی مثل استیلایسون هیستون ساختار کروماتین را «باز می کنند»؛ درحالی که سایرین مانند متیلایسون ریشه های به خصوصی از هیستون تمایل دارند DNA را متراکم کرده و منجر به خاموش شدن ژن شوند. خود DNA نیز می تواند متیله گردد، تغییری که با غیرفعال شدن از نظر رونویسی همراه است.

چرا که بسیاری از بیماریها با تغییرات اپی ژنتیک موروثی یا اکتسابی همراه هستند و اختلال در تنظیم «اپی ژنوم» نقشی مرکزی در ایجاد نئوپلاسمهای خوش خیم و بدخیم دارد (فصل ۶). علاوه بر این (برخلاف تغییرات ژنتیک)، تغییرات اپی ژنتیک (مانند استیلایسون هیستون و متیلایسون DNA) به راحتی برگشت پذیرند و لذا قابل مداخله هستند؛ در واقع مهارکننده های HDAC و مهارکننده های متیلایسون DNA در حال حاضر در درمان اشکال مختلف سرطان مورد استفاده قرار می گیرند.

• نشانه های هیستون با فعالیت «پاک کن های کروماتین» قابل برگشت هستند. سایر پروتئینها به عنوان «خواننده های کروماتین» عمل می کنند و هیستون های حامل نشانه هایی خاص را به هم متصل می کنند و به این ترتیب بیان ژن را تنظیم می کنند.

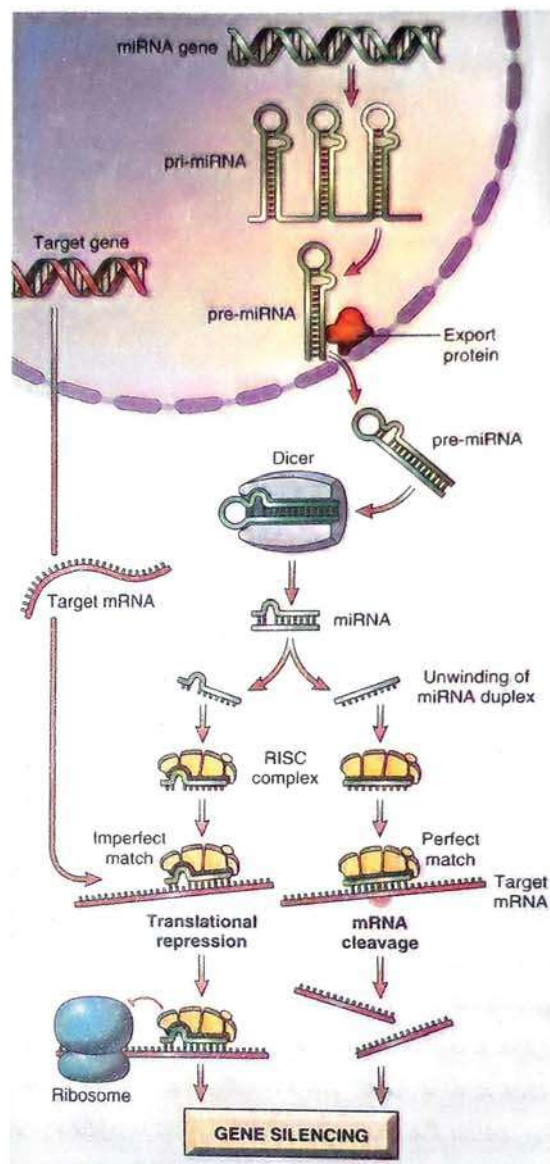
روش های درگیر در تنظیم اپی ژنتیک سازماندهی ژنومی و بیان ژن اختصاصی سلول، به شکل غیرقابل انکاری پیچیده هستند. با وجود این پیچیدگیها، یادگیری دستکاری این فرآیندها احتمالاً منجر به فواید درمانی قابل توجهی خواهد شد.

## میکرو RNA و RNA بلند غیر کدکننده

یک مکانیسم دیگر برای تنظیم ژن به عملکرد RNAهای غیر کدکننده وابسته است. همان طور که از نام آنها مشخص است این RNAها توسط ژن هایی رمزگذاری میشوند که رونویسی می گردند اما ترجمه نمی شوند. هرچند که خانواده های مجزای بسیاری از RNAهای غیر کدکننده وجود دارند، در اینجا تنها دو نمونه مورد بحث قرار می گیرند: مولکول های کوچک RNA به نام میکرو RNAها و RNAهای بلند غیر کدکننده با طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید.

- میکرو RNAها (miRNAs)، RNAهایی نسبتاً کوتاه هستند (به طور متوسط دارای ۲۲ نوکلئوتید) که عملکرد آنها در درجه اول تنظیم ترجمه mRNAهای هدف به پروتئین های متناظرشان است. خاموش سازی بیان ژن پس از رونویسی به وسیله miRNA مکانیسمی بنیادین و حفاظت شده در طی تکامل برای تنظیم ژن است که در تمامی یوکاریوت ها (گیاهان و حیوانات) وجود دارد. حتی باکتری ها نیز دارای نسخه های ابتدایی از همان مکانیسم کلی هستند که از آن برای محافظت از خود در مقابل DNA بیگانه (مانند DNA فاژها و ویروس ها) استفاده می کنند.

- ژنوم انسان حاوی حدود ۶۰۰۰ ژن miRNA است، که تنها ۳/۵ برابر کمتر از تعداد ژن های رمزگذاری کننده پروتئین می باشد. علاوه بر این، به نظر می رسد miRNAهای منفرد ژن های متعدد کدکننده پروتئین را تنظیم می کنند، که به هر miRNA این امکان را می دهد تا تمام برنامه های بیان ژن را همزمان تنظیم کند. رونویسی ژن های miRNA موجب تولید یک رونوشت اولیه (pri-miRNA) می کند که طی فرآیندی پردازشی به شکلی پیش رونده به قطعات کوچک تری تبدیل می شود؛ این فرآیند پردازش شامل پیرایش توسط آنزیم دایسر<sup>۱</sup> می باشد. این فرآوری، miRNAهای تک رشته ای بالغی با ۲۱ تا ۳۰ نوکلئوتید را تولید می کند که با یک توده چند پروتئینی به نام کمپلکس خاموش سازی القا شده توسط RNA (RISC؛ شکل ۳-۱)، مرتبط می باشند. در ادامه تشکیل جفت های بازی بین رشته miRNA و mRNA هدف آن موجب هدایت RISC برای القای برش mRNA یا سرکوب ترجمه آن می گردد. به این طریق mRNA هدف به صورت پسا رونویسی خاموش می شود.



شکل ۳-۱ تولید میکرو RNAها (miRNA) و نحوه فعالیت آنها در تنظیم عملکرد ژن. ژن های miRNA برای تولید یک miRNA اولیه (pri-miRNA) رونویسی می شوند؛ این pri-miRNA درون هسته پردازش می شود تا تولید pre-miRNA بنماید. pre-miRNA از یک رشته RNA منفرد با ساختارهای حلقوی سنجاق سری ثانویه تشکیل شده است که قطعات RNA دورشته ای ایجاد می کنند. پس از خارج شدن pre-miRNA از هسته از طریق پروتئین های ناقل اختصاصی، آنزیم سیتوپلاسمی دایسر pre-miRNA را برش می زند تا miRNAهای بالغ دورشته ای با ۲۱ تا ۳۰ نوکلئوتید را تولید کند. در ادامه پیچ خوردگی miRNA باز می شود و رشته های منفرد حاصل شده به RISC چند پروتئینی وارد می شوند. تشکیل جفت های بازی بین miRNA تک رشته ای و mRNA هدفش باعث می شود RISC، mRNA هدف را برش زده یا ترجمه آن را سرکوب کند. در هر حالت، ژن mRNA هدف به صورت پسا رونویسی خاموش می شود.

1- Dicer

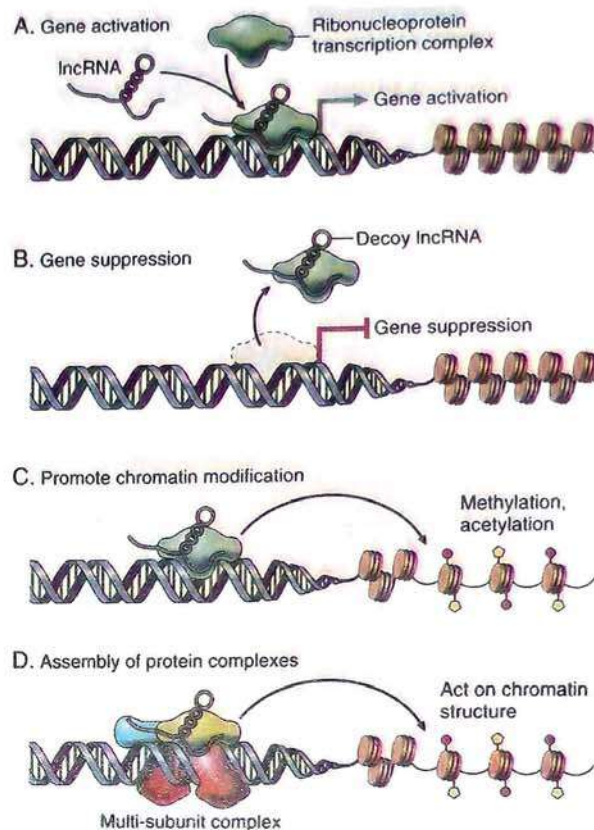
2- RNA-induced silencing complex

(فن آوری ضربه کاری<sup>۲</sup> نیز نامیده می شود)؛ همچنین امید است این siRNAها به عنوان مواد درمانی برای خاموش کردن ژن های بیماری زا مانند انکوژن های دخیل در تغییر شکل نوپلاسمی، مورد استفاده قرار گیرند.

• RNA بلند غیرکدکننده<sup>۳</sup> (lncRNA). ژنوم انسان همچنین دارای تعداد بسیار زیادی از lncRNAها می باشد - حداقل ۳۰,۰۰۰ تا که تعداد کلی آنها به طور بالقوه ۱۰ تا ۲۰ برابر بیش تر از mRNAهای کدکننده می باشد. lncRNAها به روش های فراوانی بیان ژن را تنظیم می کنند (شکل ۴-۱)؛ به عنوان مثال، آنها می توانند به مناطقی از کروماتین متصل گردند و دسترسی RNA پلیمراز به ژن های کدکننده موجود در آن ناحیه را محدود کنند. بهترین نمونه شناخته شده از عملکرد سرکوب کنندگی، XIST می باشد که از کروموزوم X رونویسی می شود و در غیرفعال سازی فیزیولوژیک کروموزوم X نقشی اساسی ایفا می کند. XIST از فرآیند غیرفعال سازی X فرار می کند، اما بر روی کروموزوم X (جایی که از آن رونویسی شده است)، یک «پوشش» سرکوب کننده تشکیل می دهد که منجر به خاموش شدن ژن می گردد. برعکس، دیده شده است که بسیاری از تقویت کننده ها جایگاه های سنتز lncRNAها می باشند و lncRNAها از طریق مکانیسم های گوناگونی موجب گسترش رونویسی آغازگرهای ژن می شوند (شکل ۴-۱). مطالعاتی که در حال انجام هستند نقش lncRNAها در بیماری هایی مانند آترواسکلروزیس و سرطان را مورد کاوش قرار می دهند.

### ویرایش ژن

پیشرفت های جدید مهیج که به ما اجازه ویرایش بسیار پیچیده و اختصاصی ژنوم را می دهند، نویدبخش دورانی از انقلاب مولکولی هستند. این پیشرفت ها از یک منشأ کاملاً غیرمنتظره به دست آمده اند: کشف تکرارهای پالیندرومی کوتاه با فواصل منظم خوشه ای<sup>۴</sup> (CRISPRs) و Cas (یا ژن های مرتبط با CRISPR). اینها عناصر ارتباطی ژنتیکی هستند که نوعی از ایمنی اکتسابی در مقابل فاژها و پلاسمیدها را به پروکاریوت ها اعطا می کنند. باکتری ها از این سیستم برای نمونه برداری از DNA عوامل آلوده کننده و جای دادن آن به شکل CRISPRها درون ژنوم میزبان استفاده می کنند. CRISPR



شکل ۴-۱ نقش های RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNAs). (A) RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNAs) می توانند موجب تسهیل اتصال عامل رونویسی و در نتیجه فعال سازی ژن شوند. (B) برعکس، lncRNAها می توانند به شکلی پیشگیرانه به عوامل رونویسی متصل شوند و به این ترتیب مانع رونویسی ژن شوند. (C) تغییرات هیستون و DNA به وسیله استیلازها یا متیلازها (با داستیلازها و دمتیلازها) ممکن است به وسیله اتصال lncRNAها هدایت شود. (D) در سایر موارد ممکن است lncRNAها به عنوان داربستی عمل کنند که ساختارهای دوم و سوم و / یا کمپلکس های چند زیرواحدی را پایدار نمایند؛ این امر ساختمان کلی کروماتین یا فعالیت ژن را تحت تأثیر قرار می دهد.

با فواید همان مسیر، RNAهای کوچک مداخله گر<sup>۱</sup> (siRNAs) که توالی های کوتاه RNAی می باشند را می توان به سلول ها شناساند. این RNAها به عنوان سوبستراهای دایسر عمل می کنند و با مجموعه RISC برهم کنش می کنند؛ این برهم کنش به شیوه ای مشابه miRNAهای درون زا صورت می گیرد. به این ترتیب siRNAهای صناعی که می توانند گونه های خاصی از mRNA را هدف گیری نمایند، ابزارهای آزمایشگاهی قدرتمندی برای مطالعه عملکرد ژن هستند

1- small interfering RNAs

2- knockdown technology

3- long noncoding RNA

4- clustered regularly interspaced short palindromic repeats

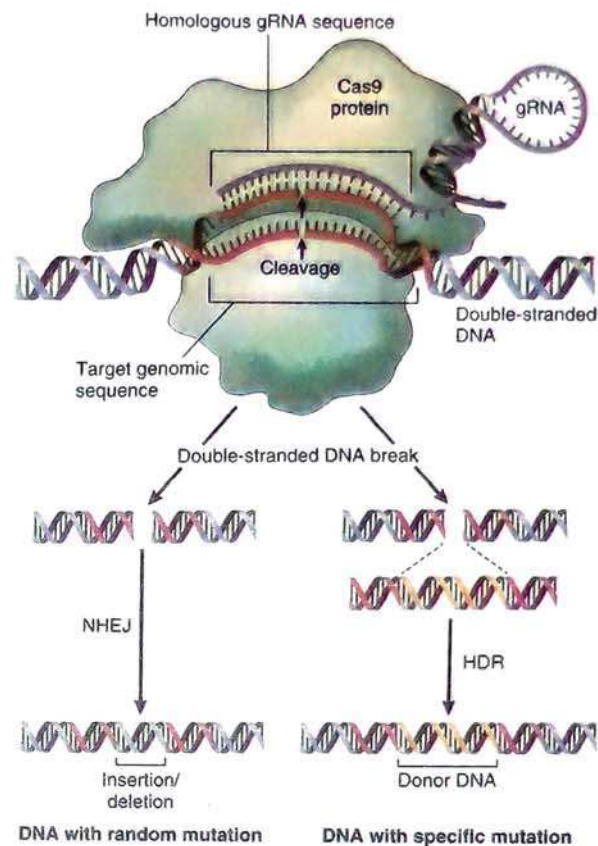
رونویسی شده و به شکل توالی RNAی پردازش می‌شوند که با اتصال به نوکلئاز Cas9 آن را به سمت یک توالی (مثل فاژ) هدایت می‌کند و منجر به برش خوردن و تخریب فاژ می‌گردد. ویرایش ژن با استفاده از RNAهای راهنمای مصنوعی (gRNAs) که به Cas9 متصل می‌شوند و مکمل یک توالی مورد نظر DNA هستند، کاربرد این فرآیند را تغییر می‌دهد. Cas9 به محض هدایت شدن توسط gRNA به سمت توالی هدف، موجب القای شکاف‌های DNA دورشته‌ای می‌شود.

ترمیم جایگاه‌های برش بسیار اختصاصی ایجاد شده می‌تواند منجر به تولید برخی جهش‌های مخرب تصادفی در توالی‌های هدف بشود (از طریق اتصال انتهایی غیرهومولوگ<sup>۱</sup> [NHEJ]) و یا اینکه موجب معرفی دقیق توالی‌های جدید مورد نظر گردد (به وسیله نوترکیبی هومولوگ). هم gRNAها و هم Cas9 می‌توانند از طریق یک پلاسمید منفرد که ساخت آسانی دارد به سلول‌ها رسانده شوند (شکل ۵-۱). با این حال زیبایی حقیقی این سیستم (و پتانسیل عجیب آن در مهندسی ژنتیک) از انعطاف‌پذیری و اختصاصیت چشمگیر آن سرچشمه می‌گیرد که به شکل قابل ملاحظه‌ای بهتر از تمام سیستم‌های ویرایش قبلی می‌باشد. کاربردهای این شیوه عبارتند از وارد کردن جهش‌هایی خاص به داخل ژنوم سلول‌ها جهت الگوسازی از سرطان‌ها و سایر بیماری‌ها، و تولید سریع حیوانات تراریخته<sup>۲</sup> از سلول‌های بنیادین جنینی ویرایش شده. در آن روی سکه، اینک «اصلاح» انتخابی جهش‌های مسبب بیماری‌های موروثی، یا (شاید با نگرانی بیشتر) تنها حذف صفات کمتر «مورد علاقه» امکان‌پذیر است. قابل پیش‌بینی است که فن‌آوری براساس کاربردش باعث درگرفتن بحثی شدید می‌گردد.

### خانه‌داری سلولی<sup>۴</sup>

حیات و فعالیت طبیعی سلول‌ها به گستره‌ای از عملکردهای پایه‌ای خانه‌داری وابسته است که تمامی سلول‌های تمایز یافته باید آنها را انجام دهند.

بسیاری از عملکردهای خانه‌داری طبیعی درون اندامک‌های درون سلولی غشادار تقسیم‌بندی شده‌اند (شکل ۶-۱). با جداسازی فعالیت‌های معین سلولی درون بخش‌های مجزا، می‌توان آنزیم‌های تخریبی یا متابولیت‌های واکنش‌گر بالقوه خطرناک را تغلیظ کرد و یا درون اندامک‌های ویژه‌ای در غلظت‌های بالا ذخیره نمود؛ بدون اینکه خطر آسیب رسیدن به



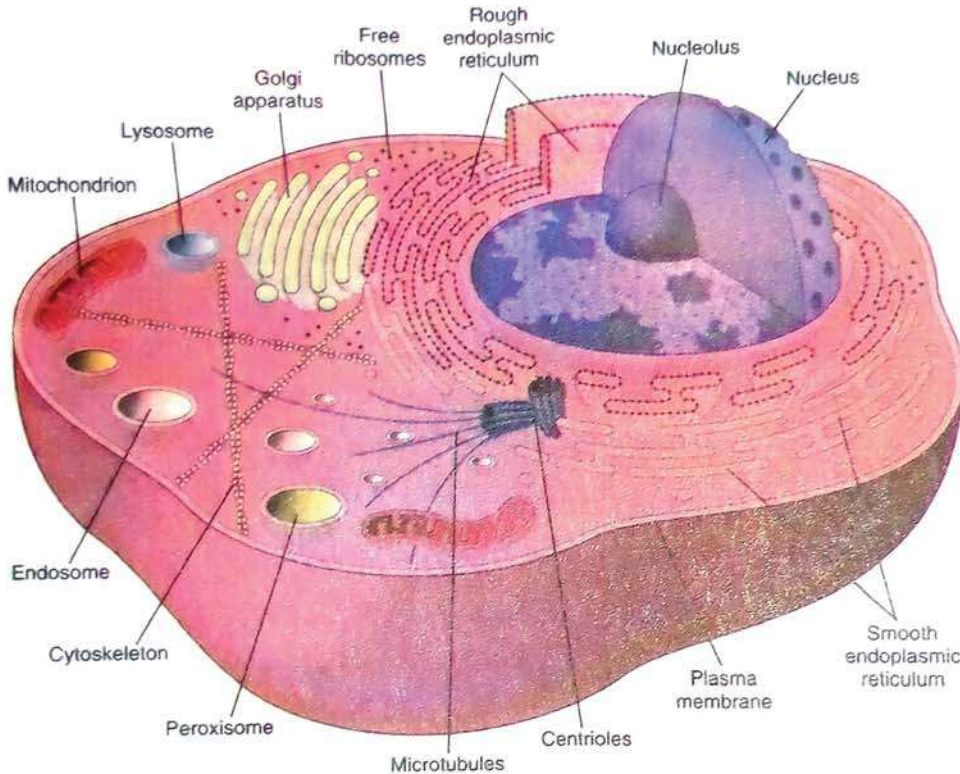
شکل ۵-۱ ویرایش ژن به وسیله تکرارهای پالیندرومی کوتاه با فواصل منظم خوشه‌ای Cas9/CRISPRs. در باکتری‌ها توالی‌های DNA دارای CRISPRها به RNAهای راهنما (gRNAs) رونویسی می‌شوند که دارای یک ناحیه ثابت و یک توالی متغیر با حدود ۲۰ باز می‌باشند. نواحی ثابت gRNAها به Cas9 متصل می‌شوند و به نواحی متغیر این اجازه را می‌دهند تا با توالی‌های DNAی هومولوگ در سلول میزبان، هترودوپلکس‌هایی را تشکیل دهند. سپس نوکلئاز Cas9، DNAی متصل شده را برش می‌دهد و یک شکاف DNA دورشته‌ای ایجاد می‌کند. برای انجام ویرایش ژن، gRNAها با نواحی متغیری طراحی می‌شوند که هومولوگ یک توالی DNAی هدف مورد نظر باشند. بیان همزمان gRNA و Cas9 در سلول‌ها موجب برش مؤثر توالی هدف می‌گردد. در نبود DNAی هومولوگ، DNAی شکسته شده با اتصال انتهایی غیرهومولوگ (NHEJ) ترمیم می‌شود؛ روشی که مستعد خطاست و اغلب موجب ورودها یا حذف‌های مخرب (این‌دله‌ها<sup>۱</sup>) می‌گردد. در مقابل، در حضور DNAی «دهنده» هومولوگ پوشاننده ناحیه هدف‌گذاری شده توسط CRISPR/Cas9، سلول‌های ممکن است در عوض برای ترمیم شکاف DNA از نوترکیبی DNAی هومولوگ (HDR) استفاده کند. HDR نسبت به NHEJ کارآمدی کمتری دارد، اما این ظرفیت را دارد که تغییراتی دقیق در توالی DNA ایجاد کند. کاربردهای بالقوه CRISPR/Cas9 در همراهی با HDR عبارتند از ترمیم نقایص ژنتیکی موروثی و ایجاد جهش‌های بیماری‌زا.

1- indels  
3- trasgenic

2- nonhomologous end joining  
4- cellular housekeeping

Relative volumes of intracellular organelles (hepatocyte)

Compartment	% total volume	number/cell	role in the cell
Cytosol	54%	1	metabolism, transport, protein translation
Mitochondria	22%	1700	energy generation, apoptosis
Rough ER	9%	1*	synthesis of membrane and secreted proteins
Smooth ER, Golgi	6%	1*	protein modification, sorting, catabolism
Nucleus	6%	1	cell regulation, proliferation, DNA transcription
Endosomes	1%	200	intracellular transport and export, ingestion of extracellular substances
Lysosomes	1%	300	cellular catabolism
Peroxisomes	1%	400	very long-chain fatty acid metabolism



شکل ۶-۱ اجزای زیرسلولی پایه‌ای سلول. جدول تعداد اندامک‌های مختلف و حجم آنها درون سلول را در یک سلول معمول هپاتوسیت نشان می‌دهد. شکل نشان‌دهنده ارتباطات جغرافیایی است اما براساس مقیاس‌های واقعی رسم نشده است. \* شبکه اندوپلاسمی خشن و صاف یک قسمت منفرد را شکل می‌دهند؛ دستگاه گلزی به صورت مجموعه‌ای از مخازن مجزای انباشته شده سازمان یافته است که به وسیله وزیکول‌های انتقالی به یکدیگر مرتبط شده‌اند.

(SER) ممکن است در برخی انواع سلول‌ها مانند گنادها و کبدی به وفور یافت شود که در این سلول‌ها به عنوان جایگاه سنتز هورمون استروئید و لیپوپروتئین و همچنین محل تغییر دادن اجزای آب‌گریزی مانند داروها به مولکول‌های محلول در آب برای خارج‌سازی‌شان، عمل می‌کند.

سلول‌ها طیف وسیعی از مولکول‌هایی را که اندوسیتوز کرده‌اند و نیز ذخایر پروتئین‌ها و اندامک‌هایشان را کاتابولیزه

سایر اجزای سلولی وجود داشته باشد. علاوه بر این، قسمت‌بندی کردن این اجازه را می‌دهد که محیط‌های درون سلولی منحصر به فردی ایجاد شوند (مثلاً pH پایین یا کلسیم بالا) که شرایط بهینه برای آنزیم‌ها یا مسیرهای متابولیک به‌خصوصی را فراهم می‌آورند.

پروتئین‌های جدیدی که مقصدشان غشای پلاسمایی یا ترشح شدن می‌باشد، در شبکه اندوپلاسمی خشن<sup>۱</sup> (RER) سنتز می‌شوند و هم‌گذاری فیزیکی‌شان در دستگاه گلزی<sup>۲</sup> صورت می‌گیرد؛ پروتئین‌های در نظر گرفته شده برای سیتوزول بر روی ریبوزوم‌های آزاد سنتز می‌شوند. شبکه اندوپلاسمی صاف<sup>۳</sup>

1- rough endoplasmic reticulum

2- Golgi apparatus

3- smooth endoplasmic reticulum

از مواد حد واسط متابولیک که برای متابولیسم آنابولیک مورد نیاز هستند، نیز عمل می‌کنند. میتوکندری‌ها همچنین جایگاه‌هایی برای سنتز برخی ماکرومولکول‌ها (مانند هم) هستند. میتوکندری‌ها حاوی حسگرهای مهم آسیب سلول می‌باشند که می‌توانند فرآیند مرگ سلولی آپوپتوزی را آغاز و تنظیم کنند.

رشد سلول و حفظ آن نیازمند تامین مداوم انرژی و واحدهای ساختاری‌ای است که برای سنتز ماکرومولکول‌ها مورد نیاز هستند. در سلول‌های در حال رشد و تقسیم، تمامی این اندامک‌ها باید همانندسازی شوند (بیوزن اندامکی) و به دنبال میتوز به شکلی صحیح در سلول‌های دختری تقسیم شوند. علاوه بر این، به دلیل اینکه ماکرومولکول‌ها و اندامک‌ها طول عمر محدودی دارند (مثلاً میتوکندری‌ها تنها ۱۰ روز دوام می‌آورند)، مکانیسم‌هایی باید وجود داشته باشند که امکان شناسایی و تخریب اجزای سلولی «فرسوده» را فراهم کنند. کاتابولیسم نهایی در لیزوزوم‌ها رخ می‌دهد.

با این مقدمه به بحث در مورد اجزای سلولی و عملکردشان با جزئیات بیشتر می‌پردازیم.

#### غشای پلاسمایی: حفاظت و به دست آوردن مواد مغذی

غشاهای پلاسمایی (و تمام غشاهای اندامکی دیگر) چیزی بیش از یک صفحه لیپیدی ساکن هستند، بلکه آنها دو لایه‌هایی سیال از فسفولیپیدهای دوگانه‌دوست (آمفی‌پاتیک) هستند که دارای گروه‌های سر آب‌دوست هستند که به سمت محیط آبی قرار می‌گیرند و دم‌های لیپیدی آب‌گریزی دارند که با یکدیگر برهم‌کنش می‌کنند تا در مقابل انتشار غیرفعال مولکول‌های بزرگ یا باردار سدی را به وجود آورند (شکل ۷۸-۱). این ساختار دولایه از مجموعه‌ای ناهمگون از فسفولیپیدهای متفاوت تشکیل یافته است که به صورت نامتقارن پخش شده‌اند؛ به عنوان مثال، برخی از لیپیدهای غشایی به صورت ترجیحی با سطح‌های خارج سلولی یا سیتوزولی همراهی دارند. تقسیم‌بندی نامتقارن فسفولیپیدها در چندین فرآیند سلولی، حائز اهمیت است:

- فسفاتیدیل‌اینوزیتول<sup>۴</sup> بر روی سطح داخلی غشا می‌تواند فسفریله شود و به عنوان داربستی الکترواستاتیک برای پروتئین‌های داخل سلولی ایفای نقش کند؛ از طرفی دیگر پلی‌فسفواینوسیتیدها می‌توانند به وسیله فسفولیپاز C هیدرولیز شوند و پیام‌های ثانویه داخل سلولی مانند دی‌اسیل‌گلیسرول و اینوزیتول تری فسفات را تولید کنند.

می‌کنند - تمامی آنها به‌طور مداوم در حال تخریب و نوسازی هستند. شکسته شدن این اجزا در سه جایگاه متفاوت صورت می‌گیرد که در نهایت عملکردهای متفاوتی دارند.

- پروتئازوم‌ها<sup>۱</sup> مجموعه‌هایی «در دسترس» هستند که پروتئین‌های سیتوزولی تغییر ماهیت یافته یا به بیانی دیگر «برچسب‌گذاری شده» را تخریب می‌کنند و پپتیدهای کوتاه را آزاد می‌نمایند. در برخی موارد پپتیدهایی که به این شکل تولید شده‌اند در چارچوب کلاس I مولکول‌های اصلی سازگاری بافتی عرضه می‌گردند تا به پیش رفتن پاسخ ایمنی انطباقی کمک کنند (فصل ۵). در سایر موارد، تخریب پروتئازومی پروتئین‌های تنظیمی یا عوامل رونویسی می‌تواند موجب تحریک یا خاموش شدن مسیرهای پیام‌رسانی سلولی بشود.

- لیزوزوم‌ها<sup>۲</sup> اندامک‌هایی درون سلولی هستند که حاوی آنزیم‌هایی می‌باشند که این آنزیم‌ها گستره وسیعی از ماکرومولکول‌ها شامل پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک را هضم می‌کنند. لیزوزوم‌ها اندامک‌هایی هستند که درونشان میکروب‌های فاگوسیت شده و اندامک‌های سلولی آسیب دیده یا ناخواسته، تخریب و حذف می‌شوند.

- پراکسی‌زوم‌ها<sup>۳</sup> اندامک‌های تخصص یافته سلولی هستند که حاوی کاتالاز، پراکسیداز و سایر آنزیم‌های اکسیداتیو می‌باشند. پراکسی‌زوم‌ها نقشی تخصص یافته در شکستن اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر ایفا می‌کنند و در طی این فرآیند، پراکسید هیدروژن تولید می‌نمایند.

محتویات و موقعیت اندامک‌های سلولی نیز تحت تنظیم قرار می‌گیرد. وزیکول‌های اندوزومی مواد وارد شده را به سمت جایگاه‌های درون سلولی مناسب جابه‌جا می‌کنند یا مواد تازه سنتز شده را به سمت سطح سلول یا اندامک هدف هدایت می‌کنند. حرکت اندامک‌ها و پروتئین‌ها درون سلول و نیز حرکت سلول در داخل محیط اطرافش به وسیله اسکلت سلولی هماهنگ می‌شود. این پروتئین‌های ساختاری همچنین شکل سلولی و سازماندهی درون سلولی را که برای حفظ قطبیت سلول مورد نیاز است، تنظیم می‌کنند. این امر به‌طور مشخص در اپی‌تلیوم حائز اهمیت است، چرا که در آنجا سطوح بالای سلول (رأس) و پایین و اطراف سلول (قاعدای - جانبی) اغلب در معرض محیط‌های متفاوتی قرار دارند و عملکردهای مجزایی دارند.

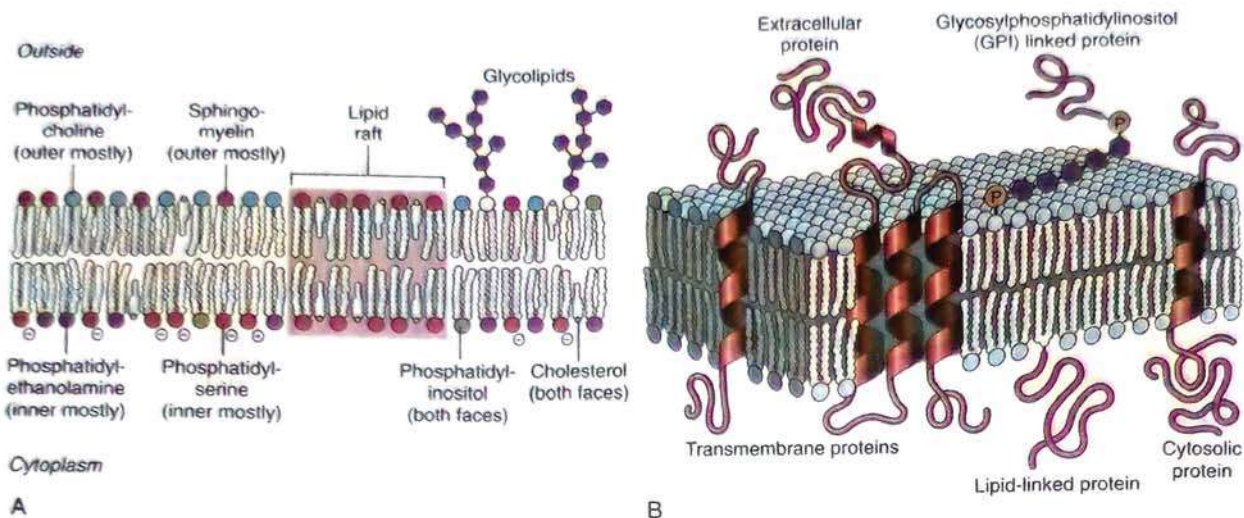
بیشتر آدنوزین تری فسفاتی (ATP) که به سلول نیرو می‌بخشد از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری‌ها تولید می‌شود. با این حال، میتوکندری‌ها به عنوان یک منبع مهم

1- proteasomes

2- lysosomes

3- peroxisomes

4- phosphatidylinositol



شکل ۷-۱ سازماندهی و نامتقارنی غشای پلاسمایی. (A) غشای پلاسمایی ساختمانی دولایه از فسفولیپیدها، کلسترول، و پروتئین‌های همراه می‌باشد. انتشار فسفولیپیدها درون غشا نامتقارن است؛ فسفاتیدیل‌کولین<sup>۱</sup> و اسفنگومیلین بیشتر در لایه خارجی حضور دارند، و فسفاتیدیل‌سیرین (بار منفی) و فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین<sup>۲</sup> بیشتر در لایه داخلی یافت می‌شوند؛ گلیکولیپیدها تنها در سطح خارجی حضور دارند که در آنجا می‌توانند با گلیکوکالیکس خارج سلولی همکاری کنند. تقسیم‌بندی غیرتصادفی برخی اجزای غشا مانند کلسترول موجب شکل‌گیری دومن‌هایی غشایی به نام دکل‌های لیپیدی می‌شود. (B) پروتئین‌های مرتبط با غشا ممکن است از طریق توالی‌های اسید آمینه‌ای آب‌گریز مارپیچ  $\alpha$  یک یا چند مرتبه از عرض غشا عبور کنند؛ این امر به توالی و آب‌گریزی این دومن‌ها وابسته است، و چنین پروتئین‌هایی ممکن است در دکل‌های لیپیدی یا سایر دومن‌های غشایی به فراوانی یافت شوند و یا اصلاً حضور نداشته باشند. پروتئین‌های موجود بر روی سطح سیتوزولی ممکن است از طریق تغییرات پس‌ترجمه‌ای مانند فارنسیلاسیون یا افزوده شدن اسید پالمیتیک، با غشاها مرتبط شوند. پروتئین‌های موجود بر روی سطح خارج سیتوپلاسمی ممکن است از طریق پیوندهای گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول با غشا مرتبط شوند. در کنار برهم‌کنش‌های پروتئین-پروتئین درون غشا، پروتئین‌های غشایی می‌توانند برای تولید مجموعه‌های بزرگ و نسبتاً پایدار (مانند کمپلکس چسبندگی کانونی) با پروتئین‌های خارج سلولی و/یا داخل سیتوپلاسمی همکاری کنند. پروتئین‌های تراغشایی می‌توانند نیروهای مکانیکی (مثلاً از منشأ اسکلت سلولی یا ECM) را همانند پیام‌های شیمیایی رسیده از غشا ترجمه کنند. یادآوری این نکته مفید است که سازماندهی مشابهی از لیپیدها و پروتئین‌های همراه درون غشاهای اندامک‌های مختلف نیز روی می‌دهد.

سلول - ماتریکس از جمله فراخوانی سلول التهابی و برهم‌کنش‌های اسپرم - تخمک حائز اهمیت هستند.

برخی اجزای غشایی در ساختار دولایه به صورت جانبی با یکدیگر ارتباط دارند و دومن‌های<sup>۴</sup> مجزایی به نام دکل‌های لیپیدی<sup>۷</sup> را به وجود می‌آورند. به دلیل اینکه پروتئین‌های غشایی وارد شده در دومن‌های لیپیدی مختلف انحلال‌پذیری ذاتی متفاوتی دارند، تمایل دارند در مناطق خاصی از غشا تجمع یابند (مثلاً دکل‌ها) و از سایر مناطق تخلیه شوند. این انتشار غیرتصادفی

فسفاتیدیل‌سیرین<sup>۳</sup> به‌طور طبیعی محدود به سطح داخلی است که در آنجا دارای بار منفی است و در برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک با پروتئین‌ها مشارکت می‌کند؛ با این حال، هنگامی که به سطح خارج سلولی جابه‌جا می‌شود (این اتفاق زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌ها به سمت آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی پیش می‌روند)، تبدیل به یک پیام «من را بخور» برای فاگوسیت‌ها می‌گردد. در موارد خاصی از پلاکت‌ها، فسفاتیدیل‌سیرین به عنوان یک کوفاکتور (عامل همراه) در انعقاد خون عمل می‌کند.

گلیکولیپیدها<sup>۵</sup> و اسفنگومیلین<sup>۶</sup> ترجیحاً در سطح خارج سلولی بیان می‌شوند؛ گلیکولیپیدها (و تا حدودی گانگلیوزیدها، با اتصالات قندی پیچیده و اسید سیالیک‌های انتهایی که دارای بار منفی هستند) در برهم‌کنش‌های سلول - سلول و

- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| 1- phosphatidylcholine | 2- phosphatidylethanolamine |
| 3- phosphatidylserine  | 4- glycolipids              |
| 5- sphingomyelin       | 6- domains                  |
| 7- lipid rafts         |                             |

لیپیدها و پروتئین‌های غشایی برهم‌کنش‌های سلول - سلول و سلول - ماتریکس و نیز پیام‌رسانی داخل سلولی و تولید مناطق تخصص‌یافته غشایی دخیل در مسیرهای ترشحی یا اندوسیتوزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

**پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌های گوناگونی آزادانه بر روی غشای پلاسمایی قرار گرفته‌اند که در عملکردهای زیر دخیل هستند:** (۱) انتقال یون و متابولیت، (۲) برداشت ماکرومولکول‌های فاز مایع و وابسته به گیرنده، و (۳) برهم‌کنش‌های سلول - لیگاند، سلول - ماتریکس، و سلول - سلول. پروتئین‌ها به یکی از چهار روش کلی زیر با دو لایه لیپیدی برهم‌کنش می‌کنند (شکل ۷B-۱):

- بیشتر پروتئین‌ها، پروتئین‌های تراغشایی<sup>۱</sup> (اینتگرال<sup>۲</sup>) هستند و دارای یک یا تعداد بیشتری قسمت نسبتاً آب‌گریز مارپیچ  $\alpha$  هستند که از دو لایه لیپیدی عبور می‌کنند. پروتئین‌های اینتگرال غشایی معمولاً در دومن‌های سیتوپلاسمی خود دارای اسیدهای آمینه با بار مثبت هستند که موجب اتصال پروتئین‌ها به گروه‌های سری با بار منفی فسفولیپیدهای غشا می‌شود.
- پروتئین‌ها ممکن است در سیتوزول سنتز شوند و پس از ترجمه به گروه‌های پرنیل<sup>۳</sup> (مانند فارنسیل<sup>۴</sup>)، مرتبط با کلسترول) یا اسیدهای چرب (مانند پالمیتیک یا میریستیک اسید<sup>۵</sup>) متصل شوند که به سطح سیتوزولی غشای پلاسمایی وارد می‌شوند.
- اتصال به غشاها می‌تواند از طریق لنگرهای گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) موجود بر سطح خارج سلولی غشا صورت پذیرد.
- پروتئین‌های خارج سلولی می‌توانند به صورت غیرکووالان بر پروتئین‌های تراغشایی بپیوندند که این پروتئین‌های تراغشایی به عنوان لنگری برای اتصال آنها به سلول عمل می‌کنند.

بسیاری از پروتئین‌های غشای پلاسمایی به صورت یک مجموعه بزرگتر با یکدیگر کار می‌کنند؛ این مجموعه‌ها ممکن است تحت کنترل مولکول‌های چاپرون<sup>۶</sup> در RER یا توسط انتشار جانبی در غشای پلاسمایی هم‌گذار می‌شوند. مکانیسم دوم به بسیاری از گیرنده‌های پروتئینی (مانند گیرنده‌های سیتوکین) اختصاص دارد که در حضور لیگاند جهت تشکیل واحدهای پیام‌رسانی عملکردی، دیمریزه یا تریمریزه می‌شوند. اگرچه دو لایه‌های لیپیدی در صفحه دوبعدی غشا به صورت سیال هستند، اما اجزای غشا به دومن‌های مجزایی مقید هستند. این امر با تمرکز آنها در دکل‌های لیپیدی (که پیش از این توضیح داده شد) یا از

طریق برهم‌کنش‌های بین سلولی پروتئین - پروتئین (مانند اتصالات محکم<sup>۷</sup>) که موجب گسترش مرزهای جداگانه می‌شوند، محقق می‌گردد؛ به علاوه از این راهبرد برای حفظ قطبیت سلول (مثلاً فوقانی / رآسی در مقابل تحتانی / قاعده‌ای جانبی) در لایه‌های اپی‌تلیومی نیز استفاده می‌شود. در راهبردی جایگزین، دومن‌های منحصربه‌فرد می‌توانند از طریق برهم‌کنش پروتئین‌های غشایی با مولکول‌های اسکلت سلولی یا یک ماتریکس خارج سلولی (ECM) نیز شکل بگیرند.

کربوهیدرات‌ها به دو شکل بر سطح خارج سلولی غشای پلاسمایی منتشر شده‌اند؛ نخست به صورت الیگوساکاریدهای پیچیده موجود بر روی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها و دوم به صورت زنجیره‌های پلی‌ساکاریدی چسبیده به پروتئوگلیکان‌های اینتگرال غشایی. این گلیکوکالیکس به عنوان یک سد شیمیایی و مکانیکی عمل نموده و همچنین در برهم‌کنش‌های سلول - سلول و سلول - ماتریکس نیز دخالت می‌کند.

#### انتشار غیر فعال غشایی

مولکول‌های غیرقطبی و کوچکی مانند  $O_2$  و  $CO_2$  به سهولت در ساختارهای دولایه لیپیدی حل می‌شوند و بنابراین همانند مولکول‌های آب‌گریز (مثل مولکول‌های با پایه استروئید مانند استرادیول یا ویتامین D) به سرعت از خلال دولایه لیپیدی منتشر می‌شوند. به روشی مشابه مولکول‌های قطبی کوچک (با جرم کمتر از ۷۵ دالتون مثل آب، اتانول، و اوره) به سرعت از غشاها عبور می‌کنند. در مقابل، ساختمان دولایه لیپیدی در مقابل عبور مولکول‌های قطبی بزرگ‌تر حتی آنهایی که تنها اندکی بزرگتر از ۷۵ دالتون هستند، به صورت سدی مؤثر عمل می‌کند. ساختارهای دولایه لیپیدی همچنین نسبت به یون‌ها نفوذناپذیرند؛ این نفوذناپذیری هر چقدر هم که یون‌ها کوچک باشند، رخ می‌دهد و علت آن بار یون‌ها و میزان بالای هیدراتاسیون آنها می‌باشد. در ادامه به بحث در مورد مکانیسم‌های تخصص‌یافته‌ای که عبور و مرور از خلال غشاهای پلاسمایی را تنظیم می‌کنند خواهیم پرداخت.

#### ناقل‌ها و کانال‌ها

برای هر یک از مولکول‌های قطبی بزرگ‌تر که جهت حمایت از عملکردهای طبیعی سلولی (برداشت مواد مغذی و دفع مواد زائد) باید از عرض غشاها عبور کنند، معمولاً به مجموعه‌های

1- transmembrane  
3- prenyl groups  
5- myristic acid  
7- tight junctions

2- integral  
4- farnesyl  
6- chaperone

منحصربه‌فرد پروتئینی غشای پلاسمایی نیاز است. برای گونه‌های با وزن مولکولی اندک (یون‌ها و مولکول‌های کوچک تا حداکثر ۱۰۰۰ دالتون)، ممکن است پروتئین‌های کانالی<sup>۱</sup> و پروتئین‌های ناقل<sup>۲</sup> مورد استفاده قرار بگیرند (اگرچه بحث ما بر روی غشاهای پلاسمایی متمرکز است اما به این نکته باید توجه شود که برای نقل و انتقال از خلال غشاهای اندامکی نیز به حفرات و کانال‌های مشابهی نیاز است). هر مولکول منتقل شده (مثل یون، قند، نوکلئوتید) نیازمند یک ناقل می‌باشد که معمولاً بسیار اختصاصی است (مثلاً گلوکز و نه گالاکتوز):

- پروتئین‌های کانالی حفرات آب‌دوستی را به وجود می‌آورند که وقتی این حفرات باز هستند، به مواد محلول اجازه حرکت سریع می‌دهند (معمولاً این حرکت براساس اندازه و بار [الکتریکی] محدود می‌شود؛ شکل ۸-۱).
- پروتئین‌های ناقل به ماده محلول اختصاصی‌شان متصل می‌شوند و دچار<sup>۳</sup> مجموعه‌ای از تغییرات صورت‌بندی<sup>۴</sup> می‌گردند تا لیگاند را از خلال غشا عبور دهند؛ سرعت نقل و انتقال آنها نسبتاً کند است.

در بسیاری از موارد، وجود یک شیب غلظتی یا الکتریکی بین داخل و خارج سلول منجر به حرکت ماده محلول از طریق انتقال غیرفعال<sup>۵</sup> می‌شود (تقریباً تمامی غشاهای پلاسمایی دارای یک اختلاف پتانسیل الکتریکی در دو سوی خود هستند به طوری که داخل نسبت به خارج منفی‌تر است). در سایر موارد، انتقال فعال<sup>۶</sup> مواد محلول خاصی برخلاف شیب غلظتی توسط مولکول‌های ناقل صورت می‌گیرد (به جز کانال‌ها) که از انرژی رها شده از هیدرولیز ATP یا جفت کردن با شیب یونی برای این انتقال بهره می‌برند. ATP‌آزهای ناقل شامل مولکولی به نام پروتئین مقاومت چندارویی (MDR) می‌شوند که اجزای قطبی (مانند داروهای شیمی‌درمانی) را به خارج از سلول‌ها پمپ می‌کند و ممکن است سلول‌های سرطانی را نسبت به درمان مقاوم کند. از آنجایی که غشاهای آزادانه نسبت به آب نفوذپذیرند، آب با توجه به غلظت‌های نسبی مواد محلول، توسط اسمز به داخل و خارج سلول‌ها حرکت می‌کند. بنابراین در صورتی که اصلاح خارج سلولی نسبت به سیتوزول بیشتر باشند (هیپرتونیسیت<sup>۷</sup>)، موجب حرکت خالص آب به خارج از سلول می‌شوند؛ در حالی که هیپوتونیسیت<sup>۸</sup> موجب حرکت خالص آب به داخل سلول می‌شود. سیتوزول غنی از متابولیت‌ها و گونه‌های پروتئینی باردار است که تعداد زیادی یون‌های مخالف را که تمایل به افزایش اسمولاریته داخل سلولی دارند را به خود جذب می‌کنند. در نتیجه سلول‌ها برای جلوگیری از هیدراتاسیون بیش‌ازحد باید به‌طور پیوسته یون‌های کوچک غیرآلی (مانند  $\text{Na}^+$ ) را به خارج پمپ کنند؛ این

کار معمولاً از طریق فعالیت ATP‌آزهای غشایی مبادله‌کننده یون صورت می‌گیرد. از دست دادن توانایی تولید انرژی (مثلاً در سلولی که به وسیله سم‌ها یا ایسکمی دچار آسیب شده است) منجر به تورم اسمزی و در ادامه پارگی سلول می‌شود. مکانیسم‌های انتقالی مشابهی نیز pH درون سلولی و درون اندامکی را تنظیم می‌کنند؛ بیشتر آنزیم‌های سیتوزولی ترجیح می‌دهند در  $\text{pH} = 7.4$  کار کنند، در حالی که آنزیم‌های لیزوزومی بهترین عملکرد را در  $\text{pH} = 5$  یا کمتر از خود نشان می‌دهند.

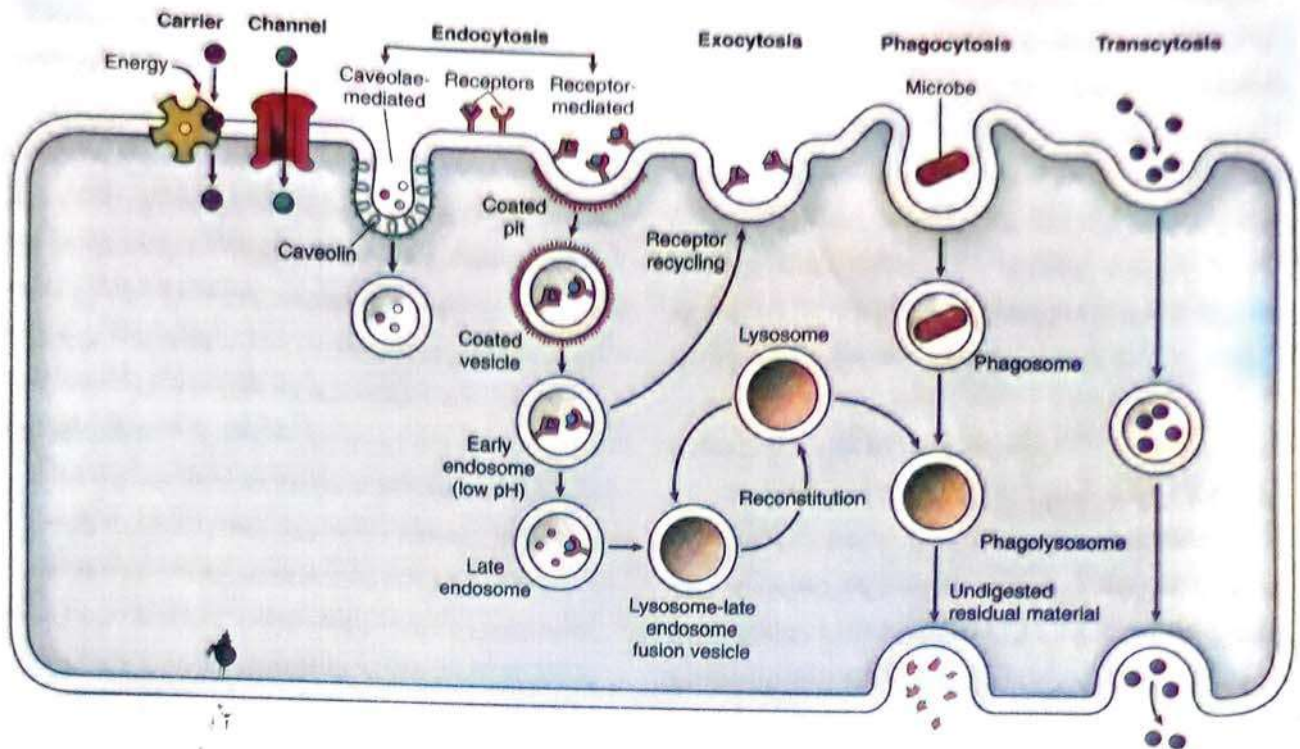
### برداشت با واسطه گیرنده و فاز مایع

برداشت مایعات یا ماکرومولکول‌ها توسط سلول، اندوسیتوز نامیده می‌شود و با دو مکانیسم اساسی رخ می‌دهد (شکل ۸-۱). برخی مولکول‌های کوچک (از جمله برخی ویتامین‌ها) از طریق فرورفتگی‌هایی در غشای پلاسمایی به نام کاوول‌ها<sup>۹</sup> برداشت می‌شوند. برداشت مولکول‌های بزرگ‌تر پس از اتصال آنها به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول انجام می‌شود؛ درونی‌سازی از طریق فرآیند فرورفتگی غشا صورت می‌گیرد که توسط یک ماتریکس درون سلولی متشکل از پروتئین‌های کلاترین<sup>۱۰</sup> به پیش رانده می‌شود. کلاترین هگزامری از پروتئین‌ها است که خودبه‌خود تشکیل شبکه‌ای تورمانند می‌دهند تا فرآیند فرورفتگی را به پیش ببرند. در ادامه مجدداً به این موضوع باز خواهیم گشت.

فرآیندی که طی آن مولکول‌های بزرگ از سلول بیرون رانده می‌شوند، اکزوسیتوز<sup>۱۱</sup> نام دارد. در این فرآیند، پروتئین‌های سنتز شده و بسته‌بندی شده در RER و دستگاه گلژی در وزیکول‌های ترشحی تغلیظ می‌شوند و در ادامه این وزیکول‌ها با غشای پلاسمایی جوش خورده و محتویاتشان را بیرون می‌ریزند.

ترانس‌سیتوز<sup>۱۱</sup> عبارت است از حرکت وزیکول‌های اندوسیتوز شده بین اجزای رأسی و قاعده‌ای جانبی سلول‌ها؛ ترانس‌سیتوز مکانیسمی است برای نقل و انتقال مقادیر فراوانی از پروتئین‌های دست نخورده از میان سدهای اپی‌تلیومی (مثلاً عبور آنتی‌بادی‌های خورده شده شیر مادر از میان اپی‌تلیوم‌های روده‌ای) یا حرکت سریع مقادیر فراوانی از مواد محلول با حجم‌های بزرگ. در حقیقت، ترانس‌سیتوز افزایش یافته احتمالاً

- |                     |                      |
|---------------------|----------------------|
| 1- channel proteins | 2- carrier proteins  |
| 3- conformational   | 4- passive transport |
| 5- active transport | 6- hypertonicity     |
| 7- hypotonicity     | 8- caveolae          |
| 9- clathrin         | 10- exocytosis       |
| 11- transcytosis    |                      |



شکل ۸-۱ حرکت مولکول‌های کوچک و ساختارهای بزرگ‌تر از خلال غشاها. دولا به لیپیدی نسبتاً به همه چیز نفوذناپذیر است به جز کوچک‌ترین و/یا آب‌گریزترین مولکول‌ها. بنابراین ورود و خروج گونه‌های باردار نیازمند پروتئین‌های ناقل تراغشایی به‌خصوصی است؛ وارد یا خارج ساختن پروتئین‌های بزرگ، ذرات پیچیده، یا حتی سلول‌های نیازمند محصور شدن آنها با قطعاتی از غشا می‌باشد. مواد محلول باردار کوچک می‌توانند با استفاده از کانال‌ها یا ناقل‌ها از خلال غشا عبور کنند؛ به‌طور کلی هر مولکول نیازمند یک ناقل منحصر به فرد است. کانال‌ها هنگامی مورد استفاده قرار می‌گیرند که شیب‌های غلظتی بتوانند موجب حرکت مواد محلول شوند. ناقل‌ها زمانی مورد نیازند که ماده محلول برخلاف یک شیب غلظتی حرکت می‌کند. برداشت وابسته به گیرنده و فاز مایع مواد، واکوئل‌های غشادار را درگیر می‌کند. کاونول‌ها مایع خارج‌سلولی، پروتئین‌های غشایی، و برخی از مولکول‌های متصل به گیرنده (مثل فولات) را طی فرآیندی که توسط پروتئین‌های کاونولین تغلیظ شده در ذلک‌های لیپیدی به پیش می‌رود، اندوسیتوز می‌کنند. پینوسیتوز<sup>۱</sup> مایع خارج‌سلولی و بیشتر جفت‌های لیگاند-گیرنده سطحی، حفرات و وزیکول‌های پوشیده شده از کلاترین را درگیر می‌کند. پس از درونی‌سازی، کلاترین جدا شده و می‌تواند مجدداً مورد استفاده قرار بگیرد، درحالی‌که وزیکول حاصل به شکلی پیش‌رونده بالغ و اسیدی می‌گردد. در اندوزوم اولیه و/یا تأخیری، لیگاند می‌تواند از گیرنده‌اش جدا شود (مثلاً آهن از ترانسفرین متصل به گیرنده ترانسفرین جدا می‌شود) و گیرنده برای یک چرخه دیگر به سطح سلول بازگردد. در فرآیندی دیگر، گیرنده و لیگاند موجود درون اندوزوم‌ها می‌توانند برای جوش خوردن به لیزوزوم‌ها هدف‌گذاری شوند (مثل فاکتور رشد اپیدرمی متصل به گیرنده‌اش)؛ پس از تخریب کامل، وزیکول حاصل از ادغام اندوزوم تأخیری و لیزوزوم می‌تواند لیزوزوم‌ها را بازسازی کند. فاگوسیتوز فرورفتگی غشایی بدون واسطه کلاترین برای ذرات بزرگ را شامل می‌شود، معمولاً توسط فاگوسیت‌های تخصص‌یافته (مثل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) انجام می‌گیرد. در نهایت فاگوزوم‌های حاصل به لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند تا تخریب مواد وارد شده را تسهیل کنند. ترانس‌سیتوز انتقال اندوسیتوزی ترانسولوی مواد محلول و/یا متصل به لیگاند، از یک سمت سلول به سمتی دیگر را شامل می‌شود. اگر سیتوز فرآیندی است که طی آن وزیکول‌های غشادار با غشای پلاسمایی ادغام می‌شوند و محتویاتشان را به فضای خارج‌سلولی می‌ریزند.

که با مولکول‌های متصل به GPI، پروتئین‌های متصل به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)، کینازهای خانواده SRC، و گیرنده فولات مرتبط هستند. کاونولین<sup>۲</sup> پروتئین ساختاری اصلی کاونول‌ها است. درونی‌سازی کاونول‌ها با هر نوع مولکول متصل و مایع خارج‌سلولی همراه، پینوسیتوز

نقشی در نفوذپذیری افزایش یافته عروقی مشاهده شده در تومورها ایفا می‌کند.

اینک به بررسی دو شکل اندوسیتوز که پیشتر ذکر شد باز

می‌گردیم:

- اندوسیتوز وابسته به کاونول‌ها (کاونول‌ها «حفرات کوچک» فرورفتگی‌هایی پوشیده نشده در غشای پلاسمایی هستند

نامیده می‌شود؛ پتوسیتوز از لحاظ لغوی به معنی «جرعه‌جرعه نوشیدن سلولی» می‌باشد. اگرچه کاوتول‌ها احتمالاً در تحویل تراغشایی برخی مولکول‌ها (مانند فولات) مشارکت می‌کنند، اما به نظر می‌رسد که آنها از طریق درونی‌سازی گیرنده‌ها و اینتگرین‌ها در تنظیم پیام‌رسانی تراغشایی و/یا چسبندگی سلولی نیز مشارکت می‌کنند. بروز جهش‌هایی در کاوتولین با دیستروفی عضلانی و اختلالات الکتریکی قلب همراهی دارند.

- پینوسیتوز و اندوسیتوز با واسطه گیرنده (شکل ۸-۱). پینوسیتوز («آشامیدن سلولی») یک فرآیند فاز مایع است. غشای پلاسمایی برای تولید یک وزیکول سیتوپلاسمی فرورفتگی پیدا می‌کند و جدا می‌شود؛ وزیکول‌های اندوسیتوز شده پس از تحویل محموله خود، برای دور دیگری از فرآیند بلعیدن، بازیافت شده و به غشای پلاسمایی باز می‌گردند (اگزوسیتوز). اندوسیتوز و اگزوسیتوز به شدت در حال تعادل و بسیار فعال هستند، به طوری که یک سلول معمولاً در هر ساعت ۱۰ تا ۲۰ درصد از حجم خود یا حدود ۱ تا ۲ درصد غشای پلاسمایی خود در هر دقیقه را پینوسیتوز می‌کند. پینوسیتوز و اندوسیتوز با واسطه گیرنده با شکل‌گیری حفره پوشیده از کلاترین آغاز می‌شوند که این حفره حاوی لیگاندی است که قرار است وارد سلول شود (به خودی خود یا با اتصال به گیرنده)؛ این حفره به سرعت فرورفتگی پیدا کرده و جدا می‌شود تا یک وزیکول پوشیده از کلاترین را شکل دهد. بنابراین آنچه درون وزیکول به دام افتاده است، همانند ماکرومولکول‌های متصل به گیرنده که قبلاً شرح داده شدند، جرعه‌ای از محیط خارج سلولی است. سپس وزیکول‌ها به سرعت پوشش برداری شده و با یک ساختار درون سلولی اسیدی به نام اندوزوم اولیه<sup>۱</sup> ادغام می‌شوند؛ این اندوزوم اولیه به شکلی پیشرونده به شکل اندوزوم‌های تأخیری<sup>۲</sup> بلوغ می‌یابد و در نهایت با لیزوزوم‌ها ادغام می‌گردد.

اندوسیتوز با واسطه گیرنده مکانیسم اصلی برداشت برخی ماکرومولکول‌ها می‌باشد، همان‌طور که به عنوان نمونه به ترانسفرین و لیپوپروتئین با غلظت پایین (LDL) می‌توان اشاره کرد. این ماکرومولکول‌ها به گیرنده‌هایی متصل می‌شوند که در حفرات پوشیده از کلاترین قرار گرفته‌اند. LDL و ترانسفرین بعد از اتصال به گیرنده‌های اختصاصی‌شان در وزیکول‌هایی اندوسیتوز می‌شوند که به شکل اندوزوم‌های اولیه و تأخیری بلوغ می‌یابند. LDL و ترانسفرین در محیط اسیدی اندوزوم، لیگاند‌های متصل شده را رها می‌کنند (به ترتیب کلاسترول و

آهن) که در ادامه به داخل سیتوزول می‌روند و سپس گیرنده‌های LDL و ترانسفرین بازیافت شده و به غشای پلاسمایی باز می‌گردند. نقایص موجود در انتقال وابسته به گیرنده LDL مسئول هیپرکلسترولمی خانوادگی است که در فصل ۷ تشریح شده است.

### اسکلت سلولی

توانایی سلول‌ها در پذیرش یک شکل به‌خصوص، حفظ قطبیت، سازماندهی اندامک‌های درون سلولی، و نقل و انتقالات، به داربست درون سلولی پروتئین‌هایی به نام اسکلت سلولی وابسته است (شکل ۹-۱). در سلول‌های یوکاریوتی سه گروه اصلی از پروتئین‌های اسکلت سلولی حضور دارند:

- میکروفیلان‌های اک틴 رشته‌هایی با قطر ۵ تا ۹ نانومتر هستند که از پروتئین‌های کروی اک틴 (G-اک틴) تشکیل یافته‌اند؛ G-اک틴 فراوان‌ترین پروتئین سیتوزولی سلول‌ها است. مونومرهای G-اک틴 به صورت غیرکووالانسی به رشته‌های طویلی (F-اک틴) پلیمریزه می‌شوند که این رشته‌ها برای شکل دادن مارپیچ‌های دورشته‌ای درهم بافته می‌شوند. در سلول‌های عضلانی، پروتئین رشته‌ای میوزین به اک틴 متصل شده و در طول آن حرکت می‌کند؛ این حرکت توسط هیدرولیز ATP انجام می‌پذیرد (اساس انقباض عضله). در سلول‌های غیرعضلانی، F-اک틴 از طریق دسته‌بندی پروتئین‌های متصل‌شونده به اک틴 به صورت دستجات و شبکه‌هایی به خوبی سازمان یافته در می‌آید که شکل و حرکت سلول را کنترل می‌کنند.
- فیلامان‌های بینایی<sup>۳</sup> رشته‌هایی با قطر ۱۰ نانومتر هستند که خانواده‌ای بزرگ و ناهمگون را تشکیل می‌دهند. اعضای این خانواده عبارتند از لاین‌های ۴، B و C در ارتباط با ساختار تیغه هسته‌ای می‌باشند. انواع منفرد فیلامان‌های بینابینی دارای الگوهای بیان مشخصی هستند که برای بافت موردنظر اختصاصی است و این نکته برای شناسایی منشأ سلولی تومورهای با تمایز ضعیف، مفید است.
- ویمنتین<sup>۴</sup>: در سلول‌های مزانشیمی (فیبروبلاست‌ها، اندوتلیوم) لنگرگاه اندامک‌های درون سلولی است.
- دسمین<sup>۵</sup>: در سلول‌های عضلانی داربستی را تشکیل می‌دهد که انقباض اک틴 و میوزین بر روی آن رخ می‌دهد.

1- early endosome

2- late endosomes

3- intermediate filaments

4- vimentin

5- desmin

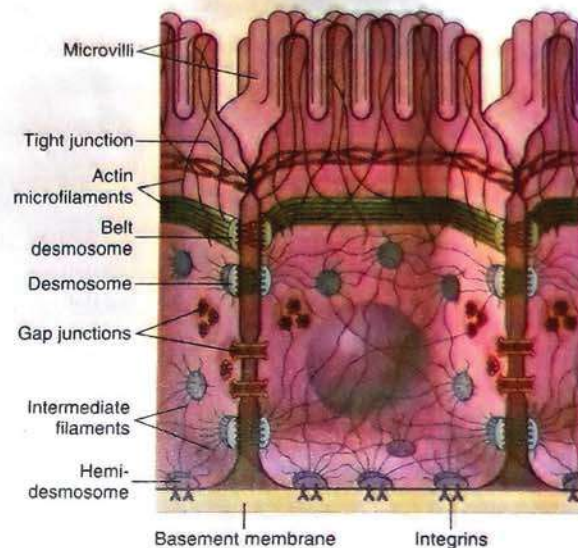
را نیز شکل می دهند.

- میکروتوبول‌ها رشته‌هایی با ضخامت ۲۵ نانومتر هستند که از دیم‌های  $\alpha$  و  $\beta$  -توبولین که به صورت غیرکووالانسی پلیمریزه شده‌اند تشکیل یافته‌اند؛ این دیم‌ها به صورت لوله‌هایی توخالی که دائماً در حال طویل شدن و کوتاه شدن هستند، آرایش یافته‌اند؛ این لوله‌ها دارای قطبیتی تعریف شده هستند و انتهایشان به صورت «+» و «-» مشخص می‌گردد. انتهای «-» معمولاً در یک مرکز سازماندهی میکروتوبول<sup>۶</sup> (MTOC یا سانتروم) در نزدیکی هسته جای گرفته است که در آنجا با سانتروبل‌های جفت شده در ارتباط است. انتهای «+» در پاسخ به محرک‌های گوناگونی، بلند یا کوتاه می‌شود؛ این کار را با افزودن یا کم کردن دیم‌های توبولین انجام می‌دهد. میکروتوبول‌ها در چندین عملکرد مهم سلولی دخیل هستند:

- ریسمان‌های حمایتی برای پروتئین‌های «محرک مولکولی» که امکان حرکت وزیکول‌ها و اندامک‌ها در گرداگرد سلول‌ها را فراهم می‌کنند. کینزین‌ها<sup>۷</sup> محرک‌های انتقال روبه‌جلو (از - به +) هستند، در حالی که داینین‌ها<sup>۸</sup> محموله را در جهت رو به عقب (از + به -) حرکت می‌دهند.
- حمایت مکانیکی برای جدا شدن کروماتید خواهری در طی میتوز.
- هسته مژک‌های اولیه<sup>۹</sup>، برآمدگی‌های منفرد غیرمتحرک بر سطح سلول‌های هسته‌دار که به تنظیم تکثیر و تمایز سلول کمک می‌کنند.
- هسته مژک‌های متحرک (مثلاً در اپی‌تلیوم برونکیال) یا تازک‌ها (در اسپرم).

#### برهم‌کنش‌های سلول - سلول

سلول‌ها با تشکیل پیوندهای با یکدیگر برهم‌کنش کرده و ارتباط برقرار می‌کنند؛ این پیوندها امکان برقراری اتصالات مکانیکی را فراهم می‌کنند و به گیرنده‌های سطحی این امکان را می‌دهند تا لیگاندهای موجود بر روی سایر سلول‌ها را شناسایی کنند. پیوندهای سلولی در سه نوع اساسی سازماندهی می‌شوند (شکل ۹-۱):



شکل ۹-۱ عناصر اسکلت سلولی و برهم‌کنش‌های سلول - سلول. چسبندگی بین اپی‌تلیومی چندین برهم‌کنش متفاوت پروتئین سطحی را شامل می‌شود که عبارتند از اتصالات محکم و دسموزوم‌ها؛ چسبندگی به ECM اینتگرین‌های سلولی (و پروتئین‌های مرتبط با آنها) درون هی‌دسموزوم‌ها را شامل می‌شود. برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه کنید.

- نوروفیلان‌ها<sup>۱</sup>: در آکسون‌های نورون‌ها در ایجاد استحکام و سختی نقش دارند.
- سیتوکراتین‌ها<sup>۲</sup>: سلول‌های اپی‌تلیومی بیش از ۳۰ گونه مجزا را بیان می‌کنند که در دودمان‌های مختلف (مثلاً اپی‌تلیوم ریه در مقابل سیستم گوارشی) الگوهای بیان متفاوتی دارند. سیتوکراتین‌ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای هیستوشیمیایی برای اپی‌تلیوم‌های مختلف عمل کنند.

فیلان‌های بینابینی اغلب به صورت ساختارهای ریسمانی شکل پلیمریزه شده‌ای یافت می‌شوند که به شکل اولیه موجب استحکام کششی می‌گردند و به سلول‌ها اجازه می‌دهند تا فشارهای مکانیکی را تحمل کنند. لامين‌های<sup>۳</sup> غشای هسته‌ای از دو جهت حائز اهمیت هستند، یکی برای حفظ شکل هسته و دیگری تنظیم رونویسی ژن‌های هسته‌ای. نقش‌های حیاتی لامين‌ها با اختلالات نادر اما شگفت‌انگیزی که در اثر جهش‌های لامين رخ می‌دهند مورد تأکید قرار گرفت؛ این اختلالات طیفی را در بر می‌گیرند که از برخی اشکال دیستروفی عضلانی تا پروژریا<sup>۴</sup> (بیماری پیری زودرس) را شامل می‌شود. فیلان‌های بینابینی همچنین پروتئین‌های ساختاری اصلی اپیدرم و مو

1- neurofilaments

2- cytokeratins

3- lamins

4- progeria

5- microtubules

6- microtubule organizing center

8- kinesins

7- centrosome

10- primary cilia

9- dyneins

می‌کنند. کمپلکس‌های چسبندگی کانونی<sup>۱۱</sup>، کمپلکس‌های بزرگ ماکرومولکولی می‌باشند که در همی‌دسموزوم‌ها متمرکز می‌شوند و شامل پروتئین‌هایی هستند که این پروتئین‌ها می‌توانند هنگامی که سلول‌ها تحت استرس شکافنده قرار می‌گیرند (مثلاً اندوتلیوم در جریان خون یا میوسیت‌های قلبی در قلب نارسا)، پیام‌های درون‌سلولی تولید کنند.

- پیوندگاه‌های ارتباطی<sup>۱۲</sup> (پیوندگاه‌های شکاف‌دار<sup>۱۳</sup>) واسطه عبور پیام‌های شیمیایی یا الکتریکی از یک سلول به سلولی دیگر هستند. این پیوندگاه‌ها شامل آرایه‌ای متراکم و صفحه‌ای از منافذ ۱/۵ تا ۲ نانومتری به نام کانکسون‌ها<sup>۱۴</sup> می‌باشد که از هگزامرهای پروتئین تراغشایی کانکسین<sup>۱۵</sup> تشکیل یافته‌اند. این منافذ به یون‌ها، نوکلئوتیدها، قندها، اسیدهای آمینه، ویتامین‌ها و سایر مولکول‌های کوچک اجازه عبور می‌دهند. نفوذپذیری این پیوندگاه به دنبال کاهش pH درون‌سلولی یا افزایش کلسیم درون‌سلولی به سرعت کاهش می‌یابد. پیوندگاه‌های شکاف‌دار در ارتباط سلول - سلول نقش حیاتی ایفا می‌کنند؛ مثلاً در میوسیت‌های قلبی جریان سلول به سلول کلسیم از میان پیوندگاه‌های شکاف‌دار به میوکارد اجازه می‌دهد تا همانند یک سیستم عملکردی رفتار نماید که ظرفیت هماهنگی امواج انقباضی (ضربان زدن قلب) را دارا می‌باشد.

#### ماشین بیوسنتزی: شبکه اندوپلاسمی و دستگاه گلژی

پروتئین‌های ساختاری و آنزیم‌های سلول به‌طور مداوم در حال نو شدن هستند و نو شدن از طریق ایجاد تعادلی بین سنتز و تخریب درون‌سلولی در حال انجام، صورت می‌پذیرد. شبکه اندوپلاسمی (ER) جایگاه سنتز تمام پروتئین‌های تراغشایی و لیپیدهایی است که برای هم‌گذاری غشای پلاسمایی و اندامک‌های سلولی (از جمله خود ER)، مورد نیاز هستند. شبکه اندوپلاسمی همچنین محل آغازین سنتز تمام مولکول‌هایی است که مقصدشان خروج از سلول می‌باشد. ER به صورت یک ساختار

- پیوندگاه‌های انسدادی<sup>۱</sup> (پیوندگاه‌های محکم<sup>۲</sup>) سلول‌های مجاور را محکم به یکدیگر می‌چسبانند تا سدی ممتد به وجود آورند که حرکت پاراسلولا<sup>۳</sup> (بین سلول‌ها) یون‌ها و سایر مولکوها را محدود کند. از دیدگاهی دیگر، پیوندگاه‌های انسدادی یک شبکه محکم تورمانند از اتصالات ماکرومولکولی را بین سلول‌های مجاور به وجود می‌آورند. مجموعه‌هایی که واسطه این برهم‌کنش‌های سلول - سلول می‌باشند، از پروتئین‌های متعددی از جمله اوکلودین<sup>۴</sup> و کلودین<sup>۵</sup> تشکیل یافته‌اند. پیوندگاه‌های انسدادی علاوه بر ایفای نقش به عنوان یک سد با مقاومت بالا در مقابل حرکت مواد محلول، با تشکیل مرزی بین دومن‌های رأسی و قاعده‌ای جانبی سلول‌ها، به حفظ قطبیت سلول نیز کمک می‌کنند. نکته جالب توجه اینکه این پیوندگاه‌ها (همانند دسموزوم‌ها که در ادامه شرح داده خواهد شد) ساختارهایی پویا هستند که در هنگام نیاز برای تسهیل تکثیر اپی‌تلیومی یا مهاجرت سلول التهابی می‌توانند گسسته شوند و مجدداً تشکیل گردند.

- پیوندگاه‌های لنگری<sup>۶</sup> (دسموزوم‌ها) سلول‌ها (واسکلت‌های سلولی درون سلولی آنها) را به صورت مکانیکی به سایر سلول‌ها یا به ECM متصل می‌کنند. هنگامی که کانون چسبندگی بین سلول‌ها قرار دارد و کوچک و پرچین مانند است، دسموزوم نقطه‌ای<sup>۷</sup> نامیده می‌شود. هنگامی که چنین کانونی سلول را به ECM می‌چسبانند، همی‌دسموزوم<sup>۸</sup> نامیده می‌شود. دومن‌های چسبندگی مشابهی نیز می‌توانند به صورت نوارهای پهنی بین سلول‌ها قرار بگیرند که در اینجا دسموزوم‌های کمربندی<sup>۹</sup> نامیده می‌شوند. پیوندگاه‌های دسموزومی سلول - سلول از طریق ارتباطات هموتیبیک گلیکوپروتئین‌های تراغشایی به نام کاده‌رین‌ها<sup>۱۰</sup>، شکل می‌گیرند.

- در دسموزوم‌های نقطه‌ای، کاده‌رین‌ها به فیلامان‌های بینابینی درون سلولی متصل هستند و به نیروهای خارج سلولی اجازه می‌دهند تا به صورت مکانیکی با سلول‌های متعددی ارتباط برقرار کنند (و پخش شوند).
- در دسموزوم‌های کمربندی، مولکول‌های چسبندگی تراغشایی با میکروفیلامان‌های درون سلولی اکترین ارتباط دارند و از این طریق می‌توانند شکل و تحرک سلول را تحت‌تأثیر قرار دهند.

- در همی‌دسموزوم‌ها، اتصالات پروتئینی تراغشایی، اینتگرین نام دارند؛ اینتگرین‌ها نیز همانند کاده‌رین‌ها به فیلامان‌های بینابینی درون سلولی می‌چسبند و لذا به صورت عملکردی اسکلت سلولی را با ECM مرتبط

1- occluding junctions	2-tight junctions
3- paracellular	4- occludin
5- claudin	6- anchoring junctions
7- spot desmosome	8- hemidesmosome
9- belt desmosomes	10- cadherins
11- focal adhesion complexes	
12- communicating junctions	
13- gap junctions	14- connexons
15- connexin	

دستگاه گلژی: پروتئین‌ها و لیپیدهایی که قرار است به سایر اندامک‌ها بروند یا به فضای خارج سلولی فرستاده شوند، از RER به دستگاه گلژی منتقل می‌شوند. این اندامک شامل مخازنی<sup>۴</sup> انباشته شده است که به شکلی پیش‌رونده و با روشی منظم از سمت سیس (نزدیک ER) به ترانس (نزدیک غشای پلاسمایی) پروتئین‌ها را تغییر می‌دهند؛ ماکرومولکول‌ها درون وزیکول‌های غشادار بین مخازن مختلف جابه‌جا می‌شوند. همزمان با حرکت مولکول‌ها از سمت سیس به ترانس، اولیگوساکاریدهای متصل به N که در ابتدا و در شبکه ER به پروتئین‌ها اضافه شده بودند برداشته می‌شوند و تغییرات بیشتری به صورت گام به گام اعمال می‌گردند؛ اولیگوساکاریدهای متصل به O (گروه‌های عاملی قندی متصل به سرین یا ترئونین) نیز افزوده می‌شوند. بخشی از این گلیکوزیلاسیون برای هدایت مولکول‌ها به سمت لیزوزوم‌ها (از طریق گیرنده مانوز -۶- فسفات) مهم است؛ سایر ترکیبات اضافی گلیکوزیلاسیون احتمالاً برای برهم‌کنش‌های سلول - سلول یا سلول - ماتریکس یا برای پاک‌سازی سلول‌های پیر (مثلاً پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز) مهم هستند. علاوه بر گلیکوزیلاسیون مرحله به مرحله لیپیدها و پروتئین‌ها، شبکه سیس گلژی جایگاهی است که در آن پروتئین‌ها برای بازگشت به ER بازیافت می‌شوند و شبکه ترانس گلژی محلی است که در آن پروتئین‌ها و لیپیدها بر سایر اندامک‌ها (از جمله غشای پلاسمایی) یا به وزیکول‌های ترشحی (که مقصدشان رهایی در فضای خارج سلولی است) فرستاده می‌شوند. کمپلکس گلژی به‌خصوص در سلول‌هایی برجسته است که برای ترشح تخصص یافته‌اند؛ از جمله سلول‌های گابلت روده، اپی‌تلیوم برونش (مقادیر فراوانی موکوس غنی از پلی‌ساکارید ترشح می‌کنند)، و سلول‌های پلاسمایی (مقادیر فراوانی آنتی‌بادی ترشح می‌کنند). شبکه اندوپلاسمی صاف (SER): در اغلب سلول‌ها به صورت نسبتاً پراکنده حضور دارد و بین RER و وزیکول‌های انتقالی که به سمت گلژی حرکت می‌کنند، یک منطقه انتقالی تشکیل می‌دهد. با این حال در سلول‌هایی که هورمون‌های استروئیدی را سنتز می‌کنند (مثلاً در گنادها یا آدرنال‌ها) یا سلول‌هایی که مولکول‌های محلول در چربی را کاتابولیزه می‌کنند (مثلاً در کبد)، ممکن است SER به شکل چشمگیری حضور داشته باشد. به علاوه، مواجهه مکرر با ترکیباتی که توسط SER متابولیزه می‌شوند (مثلاً فنوتیال که توسط سیستم سیتوکروم p450 کاتابولیزه می‌شود)، منجر به هیپرپلازی نسبی SER می‌گردد. همچنین SER مسئول انباشت کلسیم

توری مانند از ماریج‌های متصل به هم سازمان یافته است که از لوله‌های منشعب و تیغه‌های صاف شده‌ای تشکیل یافته است؛ این لوله‌ها و تیغه‌ها صفحه‌ای ممتد را پیرامون یک مجرای منفرد تشکیل می‌دهند که از نظر توپولوژی (موقعیت‌شناسی) در امتداد محیط خارج سلولی قرار گرفته است. ER از دومن‌های مجزایی تشکیل یافته است که براساس حضور یا عدم‌حضور ریبوزوم‌ها قابل افتراق هستند (شکل ۶-۱).

شبکه اندوپلاسمی خشن (RER): ریبوزوم‌های متصل به غشا بر روی سطح سیتوزولی RER، mRNA را به پروتئین‌ها ترجمه می‌کنند؛ این پروتئین‌ها یا وارد مجرای ER می‌شوند و یا در داخل غشای ER ادغام می‌گردند. این فرآیند توسط توالی‌های پیام‌رسان به‌خصوصی که بر روی انتهای N پروتئین‌های نوظهور وجود دارد هدایت می‌گردد. پروتئین‌ها وارد ER می‌شوند و تا می‌خورند و باید به گونه مناسبی تا بخورند که یک صورت‌بندی عملکردی پیدا کنند و به صورت کمپلکس‌های رده بالاتر دربیایند. تاخوردگی صحیح دومن‌های خارج سلولی بسیاری از پروتئین‌ها شامل شکل‌گیری پیوندهای دی‌سولفیدی می‌شود. تعدادی از ناهنجاری‌های ارثی از جمله بسیاری از موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی (فصل ۶)، به دلیل جهش‌هایی ایجاد می‌شوند که موجب مختل شدن شکل‌گیری پیوند دی‌سولفیدی می‌شوند. به علاوه اولیگوساکاریدهای متصل به N (گروه‌های عاملی قندی متصل به ریشه‌های آسپاراژین)، در شبکه اندوپلاسمی اضافه می‌شوند. مولکول‌های چاپرون تا زمانی که این تغییرات کامل شوند و صورت‌بندی مناسب به دست آید، پروتئین‌ها را در ER نگه می‌دارند. اگر پروتئینی به‌طور مناسب نتواند تا بخورد و به کمپلکس تبدیل شود، درون ER باقی می‌ماند و تخریب می‌گردد. علاوه بر این، تجمع بیش‌ازحد پروتئین‌های بد تا خورده (بیش از ظرفیت ER برای ویرایش و تخریب آنها) منجر به پاسخ استرسی<sup>۱</sup> ER (که نام دیگرش پاسخ پروتئین تاخورده<sup>۲</sup> یا UPR است) می‌گردد که این پاسخ آغازگر مرگ سلولی از طریق آپوپتوز می‌باشد (فصل ۲).

به عنوان نمونه‌ای از اهمیت عملکرد ویرایشی ER می‌توان به بیماری سیستمیک فیبروزیس<sup>۳</sup> اشاره کرد که اغلب به دلیل تاخوردگی اشتباه پروتئین ناقل غشایی CFTR ایجاد می‌شود. در سیستمیک فیبروزیس، شایع‌ترین جهش در ژن CFTR منجر به ازدست‌رفتن یک ریشه اسید آمینه‌ای منفرد (فیل‌آلانین ۵۰۸) می‌گردد که این امر خود منجر به تاخوردگی اشتباه، احتباس در ER، و تخریب پروتئین CFTR می‌شود. ازدست‌رفتن عملکرد CFTR منجر به انتقال غیرطبیعی اپی‌تلیومی کلر، ترشحات برونشial غلیظ و عفونت‌های مکرر راه‌هوایی می‌گردد (فصل ۷).

1- ER stress response  
3- cystic fibrosis

2- unfolded protein response  
4- cisternae

دهد؛ این اتوفازوزوم سپس با لیزوزومها ادغام می شود و در آنجا محتویاتش کاتابولیزه می شوند. علاوه بر تسهیل بازگردش اجزای پیر و ازکارافتاده سلولی، اتوفاززی در طی دوره محرومیت غذایی برای حفظ حیات سلول مورد استفاده قرار می گیرد. اهمیت اتوفاززی در زیست شناسی سلول، توسط یوشینوری اوزومی<sup>۴</sup> کشف شد؛ این دانشمند به دلیل اکتشافاتش درباره مکانیسم اتوفاززی در سال ۲۰۱۶ برنده جایزه نوبل شد. این موضوع با جزئیات بیشتر در فصل ۲ مورد بحث قرار می گیرد.

- فاگوسیتوز<sup>۵</sup> (بیگانه خواری) میکروارگانیسمها یا قطعات بزرگ ماتریکس یا باقی مانده ها به طور اولیه در فاگوسیت های حرفه ای (ماکروفاژها و نوتروفیلها) انجام می شود. مواد بلعیده می شوند تا یک فاگوزوم شکل دهند که در ادامه با یک لیزوزوم ادغام می شود.
- پروتازومها نقش مهمی در تخریب پروتئین های سیتوزولی ایفا می کنند (شکل ۱۰-۱)؛ این پروتئین ها عبارتند از: پروتئین های تغییر شکل یافته یا بد تاخورد (وابسته به آنچه درون ER اتفاق می افتد) و نیز سایر پروتئین هایی که سطوح و نیمه عمرشان نیازمند تنظیم بسیار دقیق است (مثلاً عوامل رونویسی). بیشتر (اما نه همه) پروتئین هایی که مقصدشان تخریب در پروتازوم است، بعد از افزوده شدن پروتئینی به نام یوبی کوئیتین<sup>۶</sup> هدف گذاری می شوند. مولکول های پلی یوبی کوئیتینه شده به صورت فزاینده تاخوردگی شان باز می شود و در فرآیندی قیف مانند وارد کمپلکس پلیمری پروتازوم می شوند؛ این کمپلکس ساختاری استوانه ای شکل است که دارای فعالیت های پروتازی متعدد و مختلفی می باشد که جایگاه فعال هر یک به سمت مرکز توخالی [استوانه] قرار گرفته است. پروتازومها پروتئین ها را به قطعات کوچکی (۶ تا ۱۲ اسید آمینه) هضم می کنند که این قطعات در ادامه می تواند بیشتر تجزیه شوند و به اسیدهای آمینه تشکیل دهنده شان تبدیل گردند و در نهایت بازیافت شده یا در زمینه مولکول های کلاس I مجموعه اصلی سازگاری بافتی، به سلول های ایمنی ارائه شوند؛ این مجموعه جزء مهمی از سیستم نظارتی ایمنی میزبان می باشد.

داخل سلولی است؛ رهایی بعدی کلسیم از SER به داخل سیتوزول می تواند به عنوان واسطه تعدادی از پاسخها به پیام های خارج سلولی عمل کند. علاوه بر این، در سلول های عضلانی یک SER تخصص یافته به نام شبکه سارکوپلاسمی<sup>۱</sup> مسئول رهایی و انباشت دوره ای یون های کلسیم می باشد که این امر به ترتیب باعث تنظیم انقباض و شل شدن عضله می گردد.

### دفع مواد زائد: لیزوزومها و پروتازومها

همان طور که تا اینجا به طور خلاصه بیان شد، دفع مواد زائد سلولی به فعالیت های لیزوزومها و پروتازومها وابسته است (شکل ۱۰-۱).

- لیزوزومها اندامک هایی محدود به غشا هستند که حاوی حدود ۴۰ هیدرولاز اسیدی مختلف می باشند (هیدرولازهای اسیدی آنزیم هایی هستند که بهترین عملکرد را در  $pH \leq 5$  دارند)؛ این آنزیم ها عبارتند از: پروتازها، نوکلئازها، لیپازها، گلیکوزیدازها، فسفاتازها، و سولفاتازها. آنزیم های لیزوزومی در ابتدا در مجرای ER سنتز می شوند و سپس درون دستگاه گلژی با یک ریشه مانوز-۶-فسفات (M6P) علامت گذاری می شوند. این پروتئین های تغییر یافته با M6P در ادامه از طریق وزیکول ها ترانس - گلژی که گیرنده های M6P را بیان می کنند، به لیزوزومها تحویل داده می شوند. سایر ماکرومولکول هایی که مقصدشان کاتابولیزم درون لیزوزومها است از یکی از سه راه دیگر می شوند (شکل ۱۰-۱):
- موادی که از طریق پینوسیتوز فاز مایع یا اندوسیتوز با واسطه گیرنده [به سلول] وارد شده اند، از غشای پلاسمایی عبور کرده و به اندوزوم اولیه، اندوزوم تأخیری، و در نهایت به لیزوزومها تبدیل می گردند، که در این فرآیند به طور پیش رونده ای اسیدی تر می شوند. اندوزوم اولیه نخستین بخش اسیدی است که با آن مواجه می شوند، درحالی که آنزیم های پروتئولیتیک هضم قابل توجه را تنها در اندوزوم تأخیری آغاز می کنند؛ اندوزوم های تأخیری به لیزوزومها تکامل می یابند.
- اندامکها و کمپلکس های بزرگ پروتئینی پیر شده در فرآیندی به نام اتوفاززی<sup>۲</sup> (خودخواری) می توانند به لیزوزومها منتقل شوند. طی مکانیسم هایی که به خوبی شناخته نشده اند، اندامک های فرسوده توسط یک غشای دولایه مشتق از ER محصور می گردند؛ این غشا به شکل فزاینده ای گسترش می یابد تا مجموعه ای از ساختارها را در بر بگیرد و یک اتوفازوزوم<sup>۳</sup> را تشکیل

1- sarcoplasmic reticulum

2- autophagy

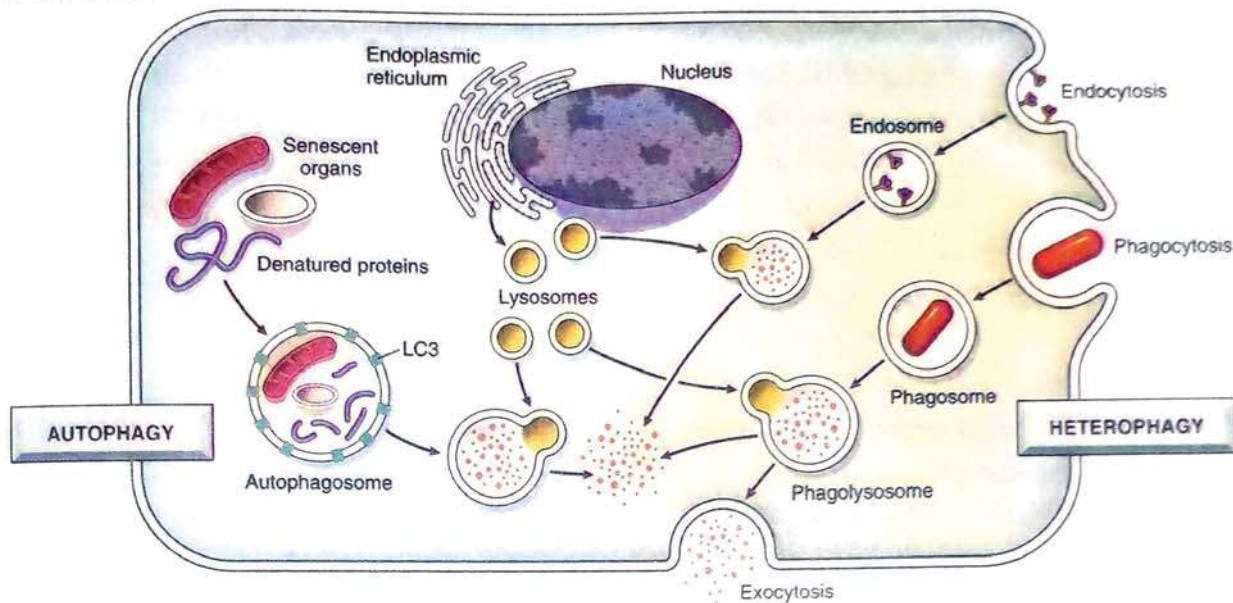
3- autophagosome

4- Yoshinori Ohsumi

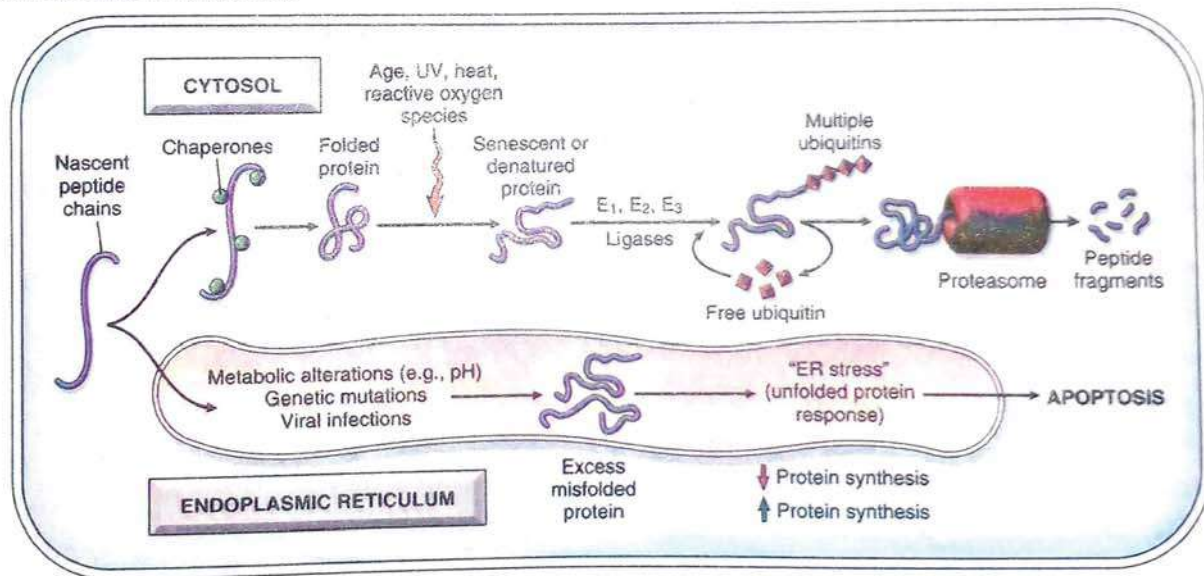
5- phagocytosis

6- ubiquitin

## A LYSOSOMAL DEGRADATION



## B PROTEASOMAL DEGRADATION



شکل ۱۰-۱ کانابولیم درون سلولی. (A) تخریب لیروزومی. در هتروفاژی (دگرخواری) (سمت راست)، لیروزومها با اندوزومها یا فاگوزومها ادغام می شوند تا تخریب محتویات درون آنها را تسهیل کنند (شکل ۸-۱ را ببینید). محصولات نهایی ممکن است برای تغذیه به داخل سیتوزول رها شوند یا به فضای خارج سلولی تخلیه گردند (اگزوسیتوز). در اتوفاژی (سمت چپ)، اندامک های پیر یا پروتئین های تغییر شکل یافته برای تخریب به وسیله لیروزوم نشانه گذاری می شوند که این کار توسط محصور شدن آنها با یک غشای دولایه مشتق از ER که توسط پروتئین های LC3 (پروتئین مرتبط با میکروتوبول IB/IA - زنجیره سبک ۳) علامت گذاری شده است، انجام می پذیرد. عوامل ایجادکننده تنش در سلول مانند کمبود مواد غذایی یا برخی عفونت های درون سلولی نیز می توانند مسیر اتوفاگوسیتی را فعال کنند. (B) تخریب پروتنازومی. پروتئین های سیتوزولی مورد نظر برای بازگردش (مثل عوامل رونویسی یا پروتئین های تنظیمی)، پروتئین های مسن، یا پروتئین های تغییر ماهیت یافته به دلیل فشارهای شیمیایی یا مکانیکی خارجی می توانند توسط مولکول های متعدد یوبی کوئیتین نشانه گذاری شوند (از طریق فعالیت یوبی کوئیتین لیگازهای E<sub>1</sub>، E<sub>2</sub> و E<sub>3</sub>). این امر پروتئین ها را برای تخریب توسط پروتنازومها علامت گذاری می کند؛ پروتنازومها کمپلکس های چند زیر واحدی سیتوزولی هستند که پروتئین ها را به قطعات پپتیدی کوچک تجزیه می کنند. سطوح بالای پروتئین های بد تاخورد درون ER موجب آغاز یک پاسخ حفاظتی پروتئین تاخورد می شود که این پاسخ خود شروع کننده کاهشی وسیع در سنتز پروتئین است اما به طور اختصاصی پروتئین های چاپرون را افزایش می دهد؛ پروتئین های چاپرون می توانند تا خوردن مجدد پروتئین را تسهیل کنند. اگر این مکانیسم برای مقابله با سطوح پروتئین های بد تاخورد ناکافی باشد، آپوپتوز القا می شود.

## متابولیسم سلولی و عملکرد میتوکندریایی

میتوکندری‌ها از پروکاریوت‌های اجدادی تکامل یافته‌اند که حدود ۱/۵ میلیارد سال پیش توسط یوکاریوت‌های اولیه بلعیده شده‌اند. منشأ میتوکندری‌ها توضیح می‌دهد که چرا آنها ژنوم DNA خود را دارند (DNA حلقوی و حدود ۱٪ کل DNA سلولی) که حدود ۱٪ کل پروتئین‌های سلولی و تقریباً ۲۰٪ پروتئین‌های دخیل در فسفریلاسیون اکسیداتیو را رمزگذاری می‌کند. اگرچه ژنوم میتوکندری‌ها کوچک است، اما با این اوصاف میتوکندری‌ها قادرند تمامی مراحل همانندسازی DNA، رونویسی، و ترجمه را انجام دهند. نکته جالب توجه اینکه سازوکار میتوکندری‌ها مشابه باکتری‌های امروزی است؛ به عنوان نمونه میتوکندری‌ها سنتز پروتئین را با N- فرمیل‌متیونین آغاز می‌کنند و نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی حساس هستند.

میتوکندری‌ها پویا هستند و به‌طور مداوم دچار انشقاق و ادغام با سایر میتوکندری‌ها می‌شوند؛ به این ترتیب میتوکندری‌ها می‌توانند به شکلی منظم تجدید شوند تا تغییرات مخربی را که ممکن است به دلیل اختلالات ژنتیکی یا آسیب رادیکال آزاد اکسیژن ایجاد شوند، از خود دفع کنند. میتوکندری‌ها به سرعت دچار بازگردش می‌شوند به‌طوری که تخمین زده می‌شود نیمه‌عمرشان بین ۱ تا ۱۰ روز متغیر باشد؛ این نیمه‌عمر به نوع بافت، وضعیت تغذیه‌ای، نیازهای متابولیک، و آسیب پیش آمده بستگی دارد. از آنجایی که تخمک بخش عظیمی از اندامک‌های سیتوپلاسمی را به سلول تخم بارور شده منتقل می‌کند، DNA میتوکندریایی تقریباً به‌طور کامل وراثت مادری دارد. با این وجود، به دلیل اینکه محتوای پروتئینی میتوکندری‌ها از رونویسی ژنتیکی هر دو منشأ هسته‌ای و میتوکندریایی مشتق می‌شود، اختلالات میتوکندریایی ممکن است وراثت وابسته به X، اتوزومی، یا مادری داشته باشند.

میتوکندری‌ها سازوکار آنزیمی لازم برای فسفریلاسیون اکسیداتیو را فراهم می‌کنند (و به این ترتیب امکان تولید کارآمد انرژی از سوبستراهای گلوکز و اسید چرب را فراهم می‌کنند). همچنین میتوکندری‌ها نقشی مرکزی در متابولیسم آنابولیک و تنظیم مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (که «آپوپتوز» نیز خوانده می‌شود) دارند (شکل ۱۱-۱).

تولید انرژی. هر میتوکندری دارای دو غشای مجزا و تخصص‌یافته است. غشای داخلی حاوی آنزیم‌های زنجیره تنفسی است و به صورت کریستاهای<sup>۱</sup> (تیغه‌ها) تا خورده است. این غشا فضای ماتریکس مرکزی را در بر می‌گیرد که جایگاه توده‌ای از برخی آنزیم‌های متابولیک مانند آنزیم‌های چرخه اسید سیتریک است. بیرون از غشای داخلی، فضای بین‌غشایی قرار

دارد که جایگاه سنتز ATP است و به نوبه خود توسط غشای خارجی احاطه شده است. بر روی غشای خارجی پروتئین‌های پورین<sup>۲</sup> قرار گرفته‌اند که کانال‌های آبی نفوذپذیر به مولکول‌های کوچک (کمتر از ۵۰۰۰ دالتون) را شکل می‌دهند. مولکول‌های بزرگ‌تر (و حتی برخی از گونه‌های کوچک‌تر قطبی) نیازمند ناقل‌های اختصاصی هستند.

منبع اصلی انرژی موردنیاز برای به حرکت درآوردن تمام عملکردهای پایه سلولی از متابولیسم اکسیداتیو مشتق می‌شود. میتوکندری‌ها سوبستراها را به CO<sub>2</sub> اکسید می‌کنند و در فرآیندی الکترون‌های پرانرژی را از مولکول مبدأ (مثلاً گلوکز) به اکسیژن مولکولی منتقل می‌کنند تا به آب تبدیل شود. اکسیداسیون متابولیت‌های مختلف پمپ‌های یون هیدروژن (پروتون) را به حرکت درمی‌آورد که این پمپ‌ها یون‌های H<sup>+</sup> را از ماتریکس مرکزی به درون فضای بین غشایی منتقل می‌کنند. همزمان با جریان بازگشت این یون‌های H<sup>+</sup> براساس شیب الکتروشیمیایی‌شان، انرژی رها شده برای سنتز ATP مورد استفاده قرار می‌گیرد.

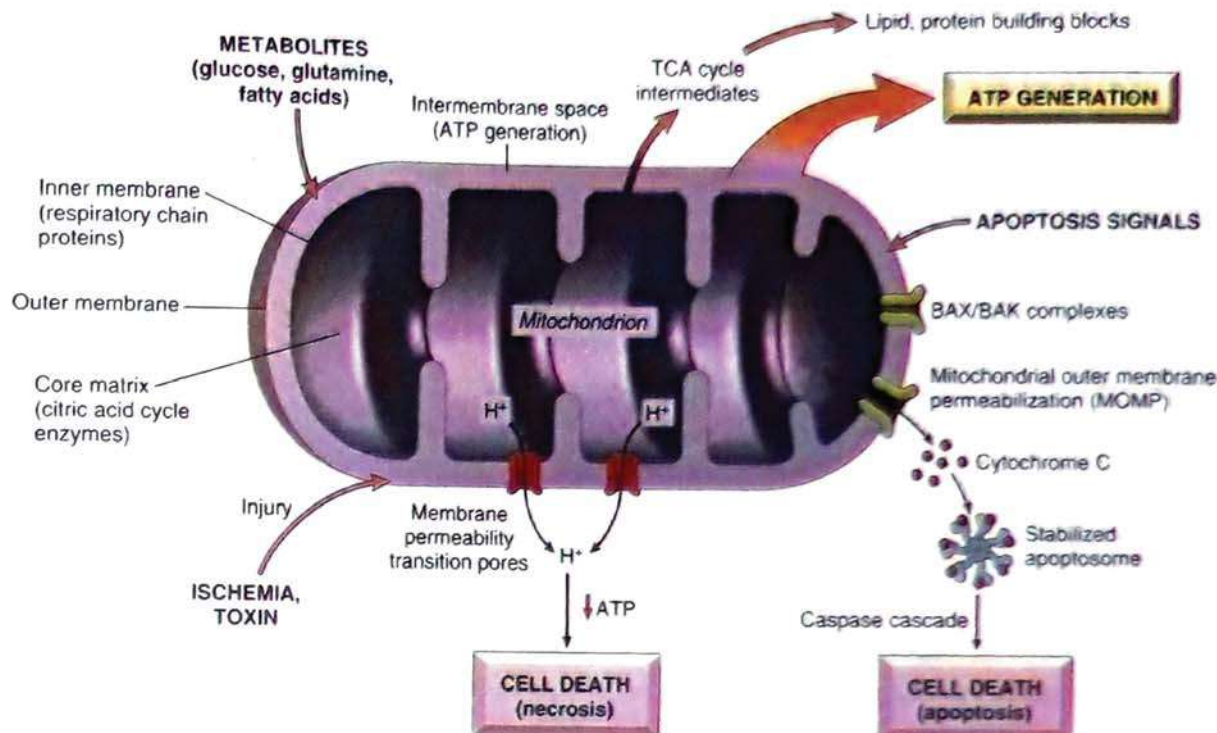
به این نکته باید توجه شود که زنجیره انتقال الکترون الزاماً نیازمند جفت شدن با تولید ATP نمی‌باشد. بنابراین یک پروتئین غشای داخلی به نام ترموژنین<sup>۳</sup> (یا UCP-1 = پروتئین غیرجفت‌کننده ۱) که در چربی قهوه‌ای به وفور یافت می‌شود، یک ناقل پروتون است که می‌تواند شیب پروتونی را به شکل گرما تلف کند (با جداسازی آن از فسفریلاسیون اکسیداتیو) (گرمایابی بدون لرزیدن). به عنوان یک محصول جانبی طبیعی (هرچند معمولاً به میزان اندک) از اکسیداسیون سوبسترا و انتقال الکترون، میتوکندری‌ها همچنین منبع مهمی از گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (مانند رادیکال‌های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن) به حساب می‌آیند. مهم اینکه هیپوکسی، آسیب سمی، یا حتی پیرشدن میتوکندریایی می‌توانند منجر به افزایش قابل توجهی در سطوح استرس اکسیداتیو درون سلولی بشوند.

متابولیسم بینابینی. فسفریلاسیون اکسیداتیو خالص به وفور ATP تولید می‌کند، اما گلوکز را نیز «می‌سوزاند» و به CO<sub>2</sub> و H<sub>2</sub>O تبدیل می‌کند و به این ترتیب هیچ گروه عاملی کربنی را برای استفاده به عنوان واحدهای ساختاری در لیپیدها و پروتئین‌ها باقی نمی‌گذارد. به همین دلیل، سلول‌هایی که به سرعت در حال رشد هستند (چه خوش‌خیم و چه بدخیم) برداشت گلوکز و گلوتامین را افزایش می‌دهند و تولید ATP‌شان به ازای هر مولکول گلوکز را کاهش می‌دهند (تشکیل اسید

1- cristae

2- porin proteins

3- thermogenin



شکل ۱-۱۱ نقش‌های میتوکندری‌ها، میتوکندری‌ها در کنار تولید کارآمد ATP از سوسترهای کربوهیدرات و اسید چرب، نقش مهمی در متابولیسم یبایی ایفا می‌کنند؛ میتوکندری‌ها به عنوان منبع مولکول‌های مورد استفاده در سنتز لیپیدها و پروتئین‌ها ایفای نقش می‌کنند و همچنین نقشی مرکزی در تصمیمات حیات و مرگ سلول دارند.

مورد بحث قرار گرفته است. علاوه بر فراهم آوردن ATP و متابولیت‌هایی که اکثر فعالیت‌های سلولی را امکان‌پذیر می‌کنند، میتوکندری‌ها همچنین تعادل بین بقا و مرگ سلول را نیز تنظیم می‌کنند.

### فعال‌سازی سلولی

در موجودات زنده پرسلولی ارتباطات سلول موضوعی حیاتی است. در بنیادی‌ترین سطح پیام‌های خارج سلولی تعیین می‌کنند که یک سلول زنده بماند یا بمیرد، خاموش باقی بماند، یا برای انجام کار به خصوصی تحریک شود. پیام‌رسانی داخل سلولی در این موارد حائز اهمیت است: رویان در حال تکوین، حفظ سازماندهی بافت، اطمینان یافتن از اینکه بافت‌ها به تهدیدهای مختلف از جمله آسیب موضعی بافتی یا یک عفونت سیستمیک

لاکتیک در حضور اکسیژن کافی)، پدیده‌ای که اثر واربرگ<sup>۱</sup> (یا گلیکولیز هوازی) نامیده می‌شود هم گلوکز و هم گلوتامین گروه‌های عاملی کربنی را فراهم می‌آورند که چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) میتوکندریایی را آغاز می‌کنند اما ترکیبات حد واسطه به جای استفاده شدن برای ساخت ATP، برای ساخت لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک، و پروتئین‌ها «چرخش می‌کنند». بایزاین طبق وضعیت رشدی سلول، متابولیسم میتوکندریایی می‌تواند برای بقای سلولی یا رشد سلولی تعدیل گردد. در نهایت عوامل رشد ذخایر مواد مغذی، در دسترس بودن اکسیژن، و حسگرها و مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی که به این عوامل بیرونی پاسخ می‌دهند، این تصمیمات متابولیک را کنترل می‌کنند.

مرگ سلول میتوکندری‌ها همانند ضرب‌المثل دکتر چکیل و آقای هاید<sup>۲</sup> می‌ماند. اگر یک میتوکندری‌ها با تولید ATP کارخانه‌های تولید انرژی هستند که به سلول‌ها اجازه بقا می‌دهند و از سوی دیگر، وقتی سلول‌ها با محرک‌های مخربی که نمی‌توانند یا آنها سازگار نبود رو به رو می‌گردند، میتوکندری‌ها در به پیش راندن مرگ سلول مشارکت می‌کنند. نقش میتوکندری‌ها در دو شکل اساسی مرگ سلول یعنی نکروز و آپوپتوز در فصل ۲

1- Warburg effect

2- proverbial Dr. Jekyll and Mr. Hyde

انبار به نصیحت اصلی داستان «مرد عجیب دکتر چکیل و آقای هاید» نوشته روبرت لوئیس استیونسون دارد و مقصود فردی است که شخصیتش بین دو حالت خوب و بد نوسان می‌کند - م.

- گیرنده‌های داخل سلولی شامل عوامل رونویسی هستند که به وسیله لیگاند‌های محلول در چربی فعال می‌شوند؛ این لیگاند‌ها به سادگی از غشای پلاسمایی عبور می‌کنند. به عنوان نمونه می‌توان به ویتامین D و هورمون‌های استروئیدی اشاره کرد که گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای را فعال می‌کنند. در موقعیت‌های دیگر، یک لیگاند پیام‌رسان کوچک و/یا غیرقطبی می‌تواند به داخل سلول‌های مجاور منتشر شود. نمونه آن نیتریک اکسید (NO) است که [با انتشار] از خلال سلول‌های اندوتلیومی می‌تواند فشار داخل عروقی را تنظیم کند. NO توسط یک سلول اندوتلیال فعال شده تولید می‌شود و سپس به داخل سلول‌های صاف عضلانی عروقی مجاور منتشر می‌گردد؛ در آنجا گوانیل سیکلاز را فعال می‌کند که موجب تولید GMP حلقوی می‌شود. GMP حلقوی یک پیام‌رسان ثانویه درون سلولی است که موجب شل شدن عضله صاف می‌گردد.
- گیرنده‌های سطح سلول عموماً پروتئین‌هایی تراغشایی با دومن‌های خارج سلولی هستند که به لیگاند‌های فعال‌کننده متصل می‌شوند. براساس [نوع] گیرنده اتصال لیگاند ممکن است موجب یکی از این اتفاقات بشود: (۱) بازکردن کانال‌های یونی (معمولاً در سیناپس بین سلول‌های با قابلیت تحریک الکتریکی)، (۲) فعال کردن یک پروتئین تنظیمی متصل‌شونده به GTP مرتبط (پروتئین G)، (۳) فعال کردن یک آنزیم مرتبط یا درون‌زا که اغلب یک تیروزین کیناز است، (۴) آغاز یک واقعه پروتئولیزی یا ایجاد تغییر در اتصال یا پایداری پروتئین که موجب فعال شدن یک عامل رونویسی تأخیری می‌گردد. فعالیت‌های (۲) و (۳) با مسیرهای پیام‌رسانی عامل رشد در ارتباط هستند که موجب به پیش رفتن تکثیر سلولی می‌شود، در حالی که فعالیت (۴) جنبه مشترک مسیرهای متعددی (مثل Notch، Wnt، و Hedgehog) است که تکامل طبیعی را تنظیم می‌کنند. این مطلب قابل درک است که در اختلالات تکاملی و سرطان‌ها، پیام‌های هدایت شده توسط گیرنده‌های سطحی سلول اغلب دچار به هم ریختگی شده‌اند.

#### مسیرهای هدایت پیام

اتصال یک لیگاند به گیرنده سطحی سلول با واسطه القای تجمع گیرنده (ارتباط متقاطع گیرنده<sup>۱</sup>) یا سایر تغییرات صورت‌بندی موجب پیام‌رسانی می‌شود (شکل ۱۲-۱). مضمون مشترک این مطلب این است که تمام این آشفتگی‌ها باعث بروز تغییری در وضعیت فیزیکی دومن داخل سلولی گیرنده می‌شوند که خود در

ادامه باعث آغاز وقایع بیوشیمیایی دیگری می‌شود که منجر به هدایت پیام می‌گردد.

گیرنده‌های سلولی براساس سازوکارهای پیام‌رسانی که به کار می‌گیرند و مسیرهای بیوشیمیایی داخل سلولی که فعال می‌کنند، در چند نوع مختلف دسته‌بندی می‌شوند (شکل ۱۲-۱). پیام‌رسانی گیرنده اغلب منجر به شکل‌گیری یا تغییر مواد حد واسطه بیوشیمیایی و/یا فعال شدن آنزیم‌ها می‌گردد و در نهایت موجب تولید عوامل رونویسی فعال می‌شود که به هسته وارد می‌شوند و بیان ژن را دستخوش تغییر می‌کنند:

- گیرنده‌های مرتبط با فعالیت کیناز. فسفریلاسیون در پایین دست یک مسیر معمول هدایت پیام است. تغییرات هندسی گیرنده می‌تواند موجب تحریک فعالیت گیرنده داخلی پروتئین کیناز<sup>۲</sup> یا تقویت فعالیت آنزیمی کینازهای داخل سلولی به کار گرفته شده گردد. این کینازها ریشه‌های فسفات باردار را به مولکول‌های هدف اضافه می‌کنند. تیروزین کینازها<sup>۳</sup> ریشه‌های تیروزین به‌خصوصی را فسفریله می‌کنند، درحالی که سرین/ترونین کینازها<sup>۴</sup>، فسفات را به ریشه‌های مجزای سرین یا ترونین اضافه می‌کنند، و لپید کینازها<sup>۵</sup> سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می‌کنند. برای هر رخداد فسفریلاسیون یک فسفاتاز تنظیمی متقابل بالقوه وجود دارد، آنزیمی که می‌تواند ریشه فسفات را حذف کند و به این ترتیب پیام‌رسانی را تغییر دهد؛ معمولاً فسفاتازها نقشی مهمی در هدایت پیام بازی می‌کنند.
- تیروزین کینازهای گیرنده (RTKs) پروتئین‌های غشایی اینتگرال هستند (مثل گیرنده‌های انسولین، عامل رشد اپی‌درمی، و عامل رشد مشتق از پلاکت [PDGF])؛ اتصال متقاطع القا شده توسط لیگاند، دومن‌های داخلی تیروزین کیناز را که در دُم‌های سیتوپلاسمی تیروزین کینازها قرار گرفته‌اند را فعال می‌کند.
- چندین نوع از گیرنده‌ها فعالیت کاتالیزی داخلی ندارند (مثل گیرنده‌های ایمنی، برخی گیرنده‌های سیتوکین، و اینتگرین‌ها). برای این نوع گیرنده‌ها یک پروتئین درون سلولی مجزا (که تحت عنوان تیروزین کیناز غیرگیرنده شناخته می‌شود)، بعد از اتصال لیگاند، با گیرنده‌ها برهم‌کنش می‌کند و جایگاه‌های اختصاصی موجود بر روی گیرنده یا سایر پروتئین‌ها را فسفریله می‌کند. هومولوگ (همسان) سلولی پروتئین تغییرشکل‌دهنده روس سارکوما

1- receptor crosslinking

2- protein kinase

3- tyrosine kinases

4- serine/threonine kinases

5- lipid kinases



ویروس<sup>۱</sup>، به نام SRC، یک نمونه ابتدایی از خانواده مهمی از چنین تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای است (کینازهای خانواده Src). SRC دارای مناطق عملکردی منحصر به فردی به نام دومن‌های Src-هومولوژی (SH) است؛ دومن‌های SH2 معمولاً به گیرنده‌هایی متصل می‌شوند که توسط کیناز دیگری فسفریقله شده‌اند و امکان تجمع آنزیم‌های متعدد را فراهم می‌آورند؛ درحالی که دومن‌های SH3 واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین-پروتئین هستند که اغلب در بر گیرنده دومن‌های غنی از پرولین می‌باشند.

گیرنده‌های جفت شده با G-پروتئین پلی‌پپتیدهایی هستند که مشخصه آنها هفت بار عبور از غشای پلاسمایی است (تحت عناوین گیرنده‌های تراغشایی هفت باره یا مار مانند نیز شناخته می‌شوند)؛ بیش از ۱۵۰۰ نوع از چنین گیرنده‌هایی شناسایی شده‌اند. پس از اتصال لیگاند، گیرنده با یک پروتئین متصل‌شونده به گوانوزین تری فسفات (GTP) (G-پروتئین) ارتباط برقرار می‌کند. این G-پروتئین‌ها در حالت پایه دارای گوانوزین دی فسفات (GDP) می‌باشند؛ برهم‌کنش با یک کمپلکس گیرنده - لیگاند با تغییر یافتن GDP به GTP موجب فعال شدن G-پروتئین می‌شود. پیام‌رسانی فرودست معمولاً شامل تولید cAMP و اینوزیتول ۱،۴،۵-تری فسفات (IP3) می‌شود که مورد اخیر موجب رها شدن کلسیم از ER می‌گردد.

گیرنده‌های هسته‌ای. لیگاندهای محلول در چربی می‌توانند به درون سلول‌ها انتشار یابند و در آنجا برای شکل دادن کمپلکس گیرنده - لیگاند با پروتئین‌های درون سلولی برهم‌کنش کنند؛ این کمپلکس مستقیماً به DNA هسته‌ای متصل می‌گردد و نتیجه می‌تواند فعال سازی یا سرکوب رونویسی ژن باشد.

سایر گروه‌های گیرنده‌ها. نشان داده شده است که سایر گیرنده‌ها (که اساساً برای تکامل رویانی و تعیین سرنوشت سلول مهم شناخته شده‌اند) در عملکردهای سلول‌های بالغ به خصوص در سیستم ایمنی مشارکت می‌کنند. این مسیرها برای هدایت پیام‌ها بیش از آنکه به فعالیت‌های آنزیمی وابسته باشند به برهم‌کنش‌های پروتئین-پروتئین متکی هستند و این امر ممکن است به آنها اجازه کنترل بسیار دقیق را بدهد.

پروتئین‌های گیرنده خانواده Notch: اتصال لیگاند به گیرنده‌های Notch موجب برش پروتئولیزی گیرنده و سپس جابه‌جایی دومن سیتوپلاسمی (Notch درون سلولی) به هسته برای تشکیل کمپلکس

رونویسی می‌شود.

- لیگاندهای پروتئین Wnt از طریق مسیری عمل می‌کنند که حاوی گیرنده‌های تراغشایی خانواده Frizzled که سطوح داخل سلولی  $\beta$ -کاتنین را تنظیم می‌کنند، می‌باشند. در نبود Wnt،  $\beta$ -کاتنین برای تخریب پروتئازومی هدایت شده توسط یوبی کوئیتین، علامت‌گذاری می‌شود. اتصال Wnt به Frizzled (و سایر گیرنده‌های کمکی) پروتئین‌های دیگری را فرا می‌خواند که موجب برهم خوردن کمپلکس علامت‌گذاری تخریب می‌شوند. این اتفاق  $\beta$ -کاتنین را پایدار می‌سازد و به آن اجازه می‌دهد تا به هسته نقل مکان کرده و کمپلکس رونویسی را شکل دهد.

### پروتئین‌ها، پیوستگاه‌ها، و گره‌های ۳ تنظیمی پیام‌رسانی

نگاه سنتی خطی به پیام‌رسانی بسیار ساده‌انگارانه است؛ اینکه فعال شدن گیرنده موجب تحریک توالی مرتبی از مواد حد واسطه بیوشیمیایی می‌شود که در نهایت منجر به بروز تغییراتی در بیان ژن و پاسخ زیست‌شناختی موردنظر می‌شود. در عوض به شکل فزاینده‌ای آشکار شده است که هر پیام آغازینی منجر به اثرات اولیه و ثانویه متعددی می‌شود که هر یک از آنها با درجات متفاوتی در پیامد نهایی شریک است. این موضوع در مورد مسیرهای پیام‌رسانی تا حدودی صحیح است که آنها به فعالیت‌های آنزیمی‌ای وابسته هستند که معمولاً شبکه‌ای از پلی‌پپتیدها با برهم‌کنش‌های پیچیده را دستخوش تغییر می‌کنند. به عنوان مثال فسفریلاسیون هر پروتئین مورد نظری به آن اجازه می‌دهد تا با گروهی دیگر از مولکول‌ها ارتباط برقرار کند و منجر به اثرات متعددی بشود، از جمله:

- فعال سازی (یا غیرفعال سازی) آنزیم
- تمرکز هسته‌ای (یا سیتوپلاسمی) عوامل رونویسی (ادامه را ببینید)
- فعال سازی (یا غیرفعال سازی) عامل رونویسی
- پلیمریزه شدن (یا دپلیمریزه شدن) اکتین
- تخریب (یا پایدارسازی) پروتئین
- فعال سازی حلقه‌های پسخوراند مهاری (یا تحریکی)

پروتئین‌های سازگارکننده<sup>۴</sup> در سازماندهی مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی نقشی کلیدی بازی می‌کنند. این

1- Rous sarcoma virus  
3- nodes

2- hubs  
4- adaptor proteins

از جمله به عناصر تنظیمی با برد بلند مانند [توالی‌های] تقویت‌کننده‌ها، تقویت‌کننده‌ها با حلقه زدن و برگشتن به سمت آغازگرهای ژن عمل می‌کنند و بنابراین از نظر فضایی در نزدیکی ژن‌هایی که قرار است تنظیم کنند قرار می‌گیرند، با وجود اینکه از نظر شرایط توالی ژنومی ممکن است دور از یکدیگر باشند. این یافته‌ها اهمیت سازماندهی کروماتین در تنظیم بیان ژن (چه طبیعی و چه پاتولوژیک) را پررنگ‌تر می‌کنند.

- یک عامل رونویسی برای القای رونویسی باید دارای دامن‌های برهم‌کنش پروتئین؛ پروتئین نیز باشد که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم موجب فراخوانی آنزیم‌های تغییردهنده هیستون، کمپلکس‌های تغییرشکل‌دهنده کروماتین، و (از همه مهم‌تر) RNA پلیماز می‌شود؛ RNA پلیماز کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی بزرگی است که مسئول سنتز RNA است.

### عوامل رشد و گیرنده‌ها

یک نقش اصلی عوامل رشد تحریک فعالیت پروتئین‌هایی است که برای بقای سلول، رشد، و تقسیم آن مورد نیاز هستند. فعالیت عامل رشد با واسطه اتصالش به گیرنده‌های اختصاصی و در نهایت تحت تأثیر قرار دادن بیان ژن‌هایی انجام می‌شود که می‌توانند:

- ورود سلول‌ها به چرخه سلولی را جلو بیاورند.
- موانع موجود بر سر پیشرفت چرخه سلولی را کاهش دهند (و بنابراین همانندسازی را به پیش ببرند).
- مابع آپوپتوز شوند.
- بیوستز اجزای سلولی (اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها) مورد نیاز سلول مادری برای تبدیل شدن به دو سلول دختری را تقویت کنند.

اگرچه برخی از عوامل رشد پروتئین‌هایی هستند که «تنها» تکثیر و/یا بقای سلول را تحریک می‌کنند، اما یادآوری این نکته مهم است که آنها می‌توانند مجموعه فعالیت‌های دیگری را نیز به حرکت درآورند از جمله مهاجرت، تمایز، و ظرفیت سنتزی. برخی از عوامل رشد مهم مرتبط با بازتولید و ترمیم بافتی در جدول ۱-۱ فهرست شده‌اند و در فصل ۳ بیشتر مورد بحث قرار گرفته‌اند.

عوامل رشد می‌توانند در تکثیر سلول‌ها در وضعیت پایه و نیز بعد از آسیب هنگامی که باید سلول‌هایی که به‌طور برگشت‌ناپذیری آسیب دیده‌اند جایگزین شوند، مداخله کنند.

پروتئین‌ها به عنوان اتصالات مولکولی‌ای عمل می‌کنند که آنزیم‌های متفاوت را به صورت فیزیکی به هم متصل می‌نمایند و موجب تقویت هم‌گذاری<sup>۱</sup> کمپلکس‌ها می‌شوند؛ سازگارکننده‌ها می‌توانند پروتئین‌های اینتگرال غشایی یا پروتئین‌های سیتوزولی باشند. یک سازگارکننده معمول ممکن است حاوی تعداد اندکی دومن اختصاصی (مثلاً SH2 یا SH3) باشد که برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین را واسطه‌گری می‌کنند. سازگارکننده‌ها با تحت تأثیر قرار دادن پروتئین‌هایی که به کمپلکس‌های پیام‌رسانی فراخوانده شده‌اند، می‌توانند موجب بروز وقایع پیام‌رسانی فرودست شوند.

در قیاس با شبکه‌های کامپیوتری، کمپلکس‌های پروتئین - پروتئین را می‌توان به عنوان گره‌ها (nodeها) و وقایع بیوشیمیایی‌ای که از این گره‌ها خارج می‌شوند یا به آنها وارد می‌شوند را به عنوان پیوستگاه‌ها (hubها) در نظر گرفت. پس به هدایت پیام می‌توان به عنوان نوعی از پدیده‌های شبکه‌ای نگاه کرد؛ درک این پیچیدگی رده بالاتر، قلمرو زیست‌شناسی سیستم‌ها<sup>۲</sup> است که شامل «اتحاد» زیست‌شناسی و کامپیوتر می‌شود.

### عوامل رونویسی

بیشتر مسیرهای هدایت پیام در نهایت با تغییر دادن رونویسی ژن از طریق فعال‌سازی عوامل رونویسی و متمرکز کردن آنها در هسته، عملکرد سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. تغییرات صورت‌بندی عوامل رونویسی (مثلاً به دنبال فسفریلاسیون) می‌تواند به آنها اجازه دهد تا به داخل هسته نقل مکان کنند یا بتوانند جایگاه‌های اختصاصی DNA یا اتصال پروتئین را در معرض قرار دهند. عوامل رونویسی ممکن است بیان مجموعه نسبتاً محدودی از ژن‌ها را به حرکت در آورند و یا ممکن است اثرات بسیار گسترده‌تری بر روی بیان ژن داشته باشند. از میان عوامل رونویسی‌ای که بیان ژن‌های مورد نیاز برای رشد را تنظیم می‌کنند می‌توان به MYC و JUN اشاره کرد درحالی که عامل رونویسی‌ای که آغازگر بیان ژن‌های متوقف‌کننده رشد است p53 نام دارد. عوامل رونویسی دارای طراحی واحددار هستند و اغلب شامل دومن‌هایی هستند که به DNA متصل می‌شوند و برخی دیگر با سایر پروتئین‌ها برهم‌کنش می‌کنند، مثل اجزای کمپلکس RNA پلیماز که برای رونویسی مورد نیازند.

- دومن‌های اتصال به DNA اجازه اتصال اختصاصی به توالی‌های کوتاه DNA را فراهم می‌کنند. با وجود اینکه برخی جایگاه‌های اتصال عامل رونویسی در [توالی‌های] آغازگرها در نزدیکی محلی که رونویسی آغاز می‌شود یافت می‌گردند، اینک معلوم گشته است که بیشتر عوامل رونویسی به شکلی گسترده در سرتاسر ژنوم متصل گشته‌اند

جدول ۹-۱ عوامل رشد دخیل در بازتولید و ترمیم

عامل رشد	منابع	عملکردها
عامل رشد اپی‌درمی (EGF)	ماکروفازهای فعال، غدد بزاقی، کراتینوسیت‌ها و بسیاری دیگر از سلول‌ها	محرك میتوز در کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها؛ مهاجرت کراتینوسیت را تحریک می‌کند؛ شکل‌گیری بافت گرانولاسیون را تحریک می‌کند
عامل رشد تغییر شکل‌دهنده $\alpha$ -TGF	ماکروفازهای فعال، کراتینوسیت‌ها، و بسیاری دیگر از انواع سلولی	تکثیر هپاتوسیت‌ها و بسیاری دیگر از سلول‌های اپی‌تلیومی را تحریک می‌کند
عامل رشد هپاتوسیت (HGF) (عامل پراکندگی)	فیبروبلاست‌ها، سلول‌های استرومایی در کبد، سلول‌های اندوتلیومی	تکثیر هپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌های اپی‌تلیومی را تقویت می‌کند؛ تحریک سلول را افزایش می‌دهد
عامل رشد اندوتلیومی عروقی (VEGF)	سلول‌های مزانشیمی	تکثیر سلول‌های اندوتلیومی را تحریک می‌کند؛ نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد
عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF)	پلاکت‌ها، ماکروفازها، سلول‌های اندوتلیومی، سلول‌های عضله صاف، کراتینوسیت‌ها	نقش کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها، ماکروفازها، فیبروبلاست‌ها، و سلول‌های عضله صاف دارد؛ تکثیر فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیومی و سایر سلول‌ها را فعال و تحریک می‌کند؛ سنتز پروتئین ECM را تحریک می‌کند
عوامل رشد فیبروبلاست (FGFs)، شامل اسیدی (FGF-1) و بازی (FGF-2)	ماکروفازها، ماست سل‌ها، سلول‌های اندوتلیومی، و بسیاری دیگر از انواع سلولی	دارای نقش کموتاکتیک و محرك میتوز برای فیبروبلاست‌ها؛ رگ‌زایی (آنژیوژنز) و سنتز پروتئین ECM را تحریک می‌کند
عامل رشد تغییر شکل‌دهنده $\beta$ -TGF	پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های T، ماکروفازها، سلول‌های اندوتلیومی، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست‌ها	دارای نقش کموتاکتیک برای لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها؛ سنتز پروتئین ECM را تحریک می‌کند؛ التهاب حاد را سرکوب می‌کند
عامل رشد کراتینوسیت (KGF) (مثل FGF-7)	فیبروبلاست‌ها	مهاجرت، تکثیر و تمایز کراتینوسیت را تحریک می‌کند
ECM، غشای خارج سلولی		

• عامل رشد اپی‌درمی<sup>۲</sup> و عامل رشد تغییر شکل‌دهنده  $\alpha$ -TGF<sup>۴</sup>. هر دوی این عوامل به خانواده EGF تعلق دارند و به گیرنده‌های یکسانی متصل می‌شوند؛ این امر فعالیت‌های زیست‌شناختی مشترک آنها را توجیه می‌کند. EGF و  $\alpha$ -TGF توسط ماکروفازها و طیفی از سلول‌های اپی‌تلیومی تولید می‌شوند و برای هپاتوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، و دسته‌ای از سلول‌های اپی‌تلیومی محرك میتوز (میتوژن<sup>۵</sup>) هستند. «خانواده گیرنده EGF» شامل چهار گیرنده غشایی با فعالیت تیروزین کیناز ذاتی است؛ EGFR1 بهترین عضو شناخته شده این خانواده است که به نام ERB-B1 یا ساده‌تر

تکثیر بدون کنترل زمانی رخ می‌دهد که فعالیت عامل رشد بی‌نظم شده است یا مسیرهای پیام‌رسانی عامل رشد به گونه‌ای تغییر یافته‌اند که همواره فعال باشند. بنابراین بسیاری از ژن‌های مسیر عامل رشد پروتوآنکوژن‌ها<sup>۱</sup> هستند، و جهش‌های ایجادکننده عملکرد در این ژن‌ها می‌تواند آنها را به آنکوژن‌ها بدل کند که ظرفیت به پیش راندن تکثیر سلولی بی‌قیدوبند و شکل دادن تومور را دارا می‌باشند. بحث پیش‌رو به‌طور خلاصه به بررسی عوامل رشد منتخبی می‌پردازد که در فعالیت‌های مهم تکثیری ترمیم و بازتولید بافت دخیل هستند؛ با ایمان به اثرات تکثیری آنها که همچنین می‌توانند موجب توموروژنز<sup>۲</sup> شوند. اگرچه عوامل رشد توصیف شده در اینجا همگی گیرنده‌هایی را شامل می‌شوند که دارای فعالیت کیناز درونی هستند، سایر عوامل رشد ممکن است از طریق هر یک از مسیرهای متفاوت نشان داده شده در شکل ۱۲-۱ پیام‌رسانی کنند.

- 1- protooncogenes
- 2- tumorigenesis
- 3- epidermal growth factor
- 4- transforming growth factor  $\alpha$
- 5- mitogenic

این گیرنده‌ها دارای فعالیت ذاتی تیروزین کینازی هستند. PDGF موجب القای تکثیر فیبروبلاست، سلول اندوتلیومی، و سلول عضله صاف و سنتز ماتریکس می‌گردد و برای این سلول‌ها (و سلول‌های التهابی) کموتاکتیک<sup>۵</sup> است و به این ترتیب سلول‌ها را به مناطق التهاب و آسیب بافتی فرامی‌خواند.

• عامل رشد اندوتلیومی عروقی<sup>۶</sup>، عوامل رشد اندوتلیومی عروقی (VEGFs) (VEGF-A, B, C, D) و PIGF [عامل رشد جفتی<sup>۷</sup>] خانواده‌ای از پروتئین‌های هوموئیمی هستند. عموماً VEGF-A که به اختصار VEGF خوانده می‌شود، عامل اصلی مسئول آنژیوژنز<sup>۸</sup> یعنی تکوین عروق خونی بعد از آسیب یا در تومورها، می‌باشد. از سوی دیگر، VEGF-B و PIGF در تکوین رویانی عروق دخیل هستند و VEGF-C, D هم آنژیوژنز و هم تکوین لنفاوی (لنفانژیوژنز<sup>۹</sup>) را تحریک می‌کنند. VEGF‌ها همچنین در حفظ و نگهداری سلول‌های اندوتلیومی پوشاننده عروق بالغ دخیل هستند. بیان VEGF در سلول‌های اپیتلیومی مجاور اندوتلیوم سوراخ‌دار، در بیشترین مقدار است (مثل پودوسیت‌ها در کلیه، اپیتلیوم رنگدانه‌دار در شبکیه، و شبکه کورویید در مغز). VEGF با تقویت مهاجرت و تکثیر سلول اندوتلیومی (جوانه زدن مویرگی) و شکل‌گیری لامینای عروقی، آنژیوژنز را القا می‌کند. VEGF‌ها همچنین موجب گشادی عروق و افزایش نفوذپذیری عروق می‌شوند. همان‌طور که ممکن است پیش‌بینی شود، مهم‌ترین القاکننده تولید VEGF، هیپوکسی است و این کار را از طریق مسیرهای دربر گیرنده فعال‌سازی عامل رونویسی عامل القاشونده با هیپوکسی<sup>۱۰</sup> (HIF-1) انجام می‌دهد. سایر القاکننده‌های VEGF عبارتند از PDGF و  $\alpha$ -TGF که در مناطق التهاب یا ترمیم زخم تولید می‌شوند.

VEGF‌ها به خانواده‌ای از تیروزین کینازهای گیرنده VEGFR-1, -2, -3 متصل می‌شوند. VEGFR-2 در اندوتلیوم به وفور بیان می‌شود و مهم‌ترین گیرنده برای آنژیوژنز محسوب می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد VEGF برای درمان چندین تومور

EGFR نیز شناخته می‌شود. جهش‌ها و/یا تقویت EGFR به وفور در برخی از سرطان‌ها رخ می‌دهند، از جمله سرطان‌های ریه، سرگردن، پستان، و مغز. گیرنده ERBB2 (تحت عنوان HER2 نیز شناخته می‌شود) در زیرگروهی از سرطان‌های پستان بیش از حد بیان می‌شود. بسیاری از این گیرنده‌ها برای درمان بدخیمی‌ها به شکلی موفقیت‌آمیز توسط آنتی‌بادی‌ها و آنتاگونیست‌های کوچک مولکول هدف‌گیری شده‌اند.

• عامل رشد هپاتوسیت<sup>۱</sup>، عامل رشد هپاتوسیت (HGF؛ تحت عنوان پراکندگی<sup>۲</sup> نیز شناخته می‌شود) دارای اثر تحریک‌کنندگی میتوز بر روی هپاتوسیت‌ها و بیشتر سلول‌های اپیتلیومی است. HGF در طی دوره تکامل رویانی به عنوان یک مورفوژن<sup>۳</sup> (ریخت‌زا) عمل می‌کند (الگوی تمایز بافتی از تحت تأثیر قرار می‌دهد)، مهاجرت سلولی را به پیش می‌راند (از این رو به عنوان عامل پراکندگی خوانده می‌شود)، و بقای هپاتوسیت را افزایش می‌دهد. HGF توسط این سلول‌ها تولید می‌شود؛ فیبروبلاست‌ها، بیشتر سلول‌های مزانشیمی، سلول‌های اندوتلیومی و سلول‌های غیرهپاتوسیت کبد. HGF به صورت یک پیش‌ساز غیرفعال (pro-HGF) سنتز می‌شود که توسط سرین پروتئازهای رها شده در محل آسیب به صورت پروتئولیز فعال می‌گردد. MET گیرنده HGF است و دارای فعالیت تیروزین کیناز ذاتی می‌باشد. در تومورها و به خصوص در پاپیلاری کارسینوماهای کلیه و تیروئید، MET غالباً جهش‌یافته یا بیش از حد بیان می‌شود. در نتیجه مهارکننده‌های MET به عنوان درمان‌های سرطان مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

• عامل رشد مشتق از پلاکت<sup>۴</sup>، PDGF خانواده‌ای از پروتئین‌ها است که با یکدیگر ارتباط نزدیکی دارند و هریک از آنها از دو زنجیره تشکیل یافته است (که با جفت حروف مورد اشاره قرار می‌گیرند). سه ایزوفرم PDGF (AA, AB, و BB) همواره فعال هستند، در حالی که PDGF-CC و PDGF-DD باید با برش پروتئولیزی فعال شوند. PDGF در گرانول‌های پلاکتی ذخیره می‌شود و در هنگام فعال شدن پلاکت رها می‌شود. هرچند که PDGF در ابتدا از پلاکت‌ها جداسازی شد (علت نام‌گذاری هم همین مطلب است)، اما توسط بسیاری دیگر از سلول‌ها از جمله ماکروفاژهای فعال شده، سلول‌های اندوتلیومی، سلول‌های عضله صاف، و طیفی از تومورها نیز تولید می‌گردد. تمامی ایزوفرم‌های PDGF اثرات خود را با اتصال به دو گیرنده سطحی سلول (PDGFR $\alpha$ ,  $\beta$ ) اعمال می‌کنند، که هر دوی

1- hepatocyte growth factor

2- scatter factor

3- morphogen

4- platelet-derived growth factor

5- chemotactic

6- vascular endothelial growth factor

7-placental growth factor

8- angiogenesis

9- lymphangiogenesis

10- hypoxia-inducible factor

مانند سرطان‌های کلیوی و کولون مورد تأیید قرار گرفته‌اند، چرا که سرطان‌ها برای گسترش و رشدشان نیازمند آنژیوژنز هستند. آنژی-بادی‌های ضد VEGF همچنین در درمان تعدادی از بیماری‌های چشمی از جمله دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن «مرطوب» (AMD) یک اختلال نفوذپذیر عروقی و آنژیوژنز نامتناسب است که منجر به نابینایی در سنین بزرگسالی می‌شود)، رتینوپاتی زودرس، و عروق نشت‌پذیر که منجر به ادم ماکولار دیابتی می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرد. در نهایت، سطوح افزایش یافته انواع محلول VEGFR-1 (s-FLT-1) در زنان باردار ممکن است در بروز پره‌اکلامپسی (هیپرتانسیون و پروتئینوری) نقش داشته باشد؛ با «حذف و پاک کردن» VEGF آزاد مورد نیاز برای حفظ اندوتلیوم طبیعی.

• عامل رشد فیروبلاست<sup>۱</sup>. عامل رشد فیروبلاست (FGF) خانواده‌ای از عوامل رشد است که بیش از ۲۰ عضو دارد. خصوصیات FGF اسیدی (aFGF یا FGF-1) و FGF بازی (bFGF یا FGF-2) از همه بهتر شناخته شده است؛ FGF-7 به نام عامل رشد کراتینوسیت (KGF) نیز شناخته می‌شود. FGF‌های رها شده در ECM با هپاران سولفات مرتبط می‌شوند که به عنوان مخزنی برای عوامل غیرفعال عمل می‌کند و این عوامل غیرفعال می‌توانند در ادامه با پروتئولیز رها شوند (مثلاً در محل‌های ترمیم زخم). FGF‌ها از طریق چهار تیروزین کیناز گیرنده (FGFR1-4) پیام را هدایت می‌کنند. FGF‌ها با پاسخ‌های ترمیم زخم، هماتوپوئز<sup>۲</sup>، و تکامل در ارتباط هستند؛ bFGF تمام فعالیت‌های مورد نیاز آنژیوژنز را نیز دارا می‌باشد.

• عامل رشد تغییرشکل‌دهنده  $TGF-\beta$ <sup>۳</sup>.  $TGF-\beta$  سه ایزوفرم دارد ( $TGF-\beta 1$ ،  $TGF-\beta 2$  و  $TGF-\beta 3$ ) که به خانواده‌ای با حدود ۳۰ عضو تعلق دارند؛ این خانواده شامل پروتئین‌های مورفوژن (ریخت‌زایی) استخوان<sup>۴</sup> (BMPs)، اکتیوین‌ها<sup>۵</sup>، اینهیبین‌ها<sup>۶</sup>، و ماده مهارکننده مولرین<sup>۷</sup> می‌شود.  $TGF-\beta 1$  دارای گسترده‌ترین انتشار است و معمولاً به‌طور خلاصه  $TGF-\beta$  نامیده می‌شود.  $TGF-\beta$  یک پروتئین هومویدمری است که توسط چندین نوع سلول از جمله پلاکت‌ها، اندوتلیوم، و سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای تولید می‌شود.  $TGF-\beta$  به صورت یک پیش‌ساز ترشح می‌شود و این پیش‌ساز برای تبدیل شده به پروتئینی که از لحاظ زیست‌شناختی فعال است، نیازمند پروتئولیز می‌باشد. دو گیرنده  $TGF-\beta$  وجود دارند که هر دو فعالیت سرین / ترئونین کینازی دارند؛ این فعالیت موجب القای فسفریلاسیون در چندین عامل رونویسی سیتوپلاسمی پایین‌دست به نام Smad می‌شود. Smad‌های فسفریله

شده با Smad4 هترودیم‌هایی را شکل می‌دهند که به آنها اجازه جابه‌جایی هسته‌ای و ارتباط یافتن با سایر پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA را می‌دهد تا به این ترتیب رونویسی ژن را فعال یا مهار کنند.  $TGF-\beta$  اثرات متعدد و اغلب متضادی را برحسب نوع بافت و پیام‌های همزمان متفاوت است. موادی با چنین اثرات چندگانه‌ای، پلی‌تروپیک<sup>۸</sup> خوانده می‌شوند و  $TGF-\beta$  یک «پلی‌تروپیک بی‌نهایت» است. در درجه نخست،  $TGF-\beta$  با تحریک سنتز ماتریکس از طریق کاهش فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) و افزایش فعالیت مهارکننده‌های بافتی پروتئینازها (TIMPs) موجب به پیش رانده شدن شکل‌گیری اسکار می‌شود. همچنین  $TGF-\beta$  با مهار تکثیر لنفوسیت و فعالیت سایر لکوسیت‌ها، مانع التهاب همراه با ترمیم زخم می‌شود.

### ماتریکس خارج سلولی

ECM شبکه‌ای از پروتئین‌های بینابینی است که نسبت قابل توجهی از هر بافت را شامل می‌شود. برهم‌کنش سلول با ECM برای تکامل و ترمیم و حفظ ساختار طبیعی بافت، حیاتی است (شکل ۱-۳). ECM بسیار بیشتر از یک «فضا پرکن» ساده پیرامون سلول‌ها است و چندین عملکرد کلیدی دارد:

- حمایت مکانیکی از استقرار سلول و مهاجرت سلول و حفظ قطبیت سلول.
- کنترل تکثیر سلول. با اتصال و نمایش عوامل رشد و با پیام‌رسانی از طریق گیرنده‌های سلولی خانواده اینتگرین. ECM مخزنی برای طیفی از عوامل رشد تأخیری تشکیل می‌دهد که می‌توانند در کانون آسیب یا التهاب فعال شوند.
- داربستی برای نوسازی بافت. از آنجایی که حفظ ساختار طبیعی بافت نیازمند یک غشای پایه یا داربستی استرومایی است، تمامیت غشای پایه یا استرومای سلول‌های پارانشیمی برای بازتولید سازمان‌یافته بافت‌ها، حیاتی است. بنابراین گسستگی ECM منجر به ترمیم و بازتولید بافتی معیوب می‌شود؛ به عنوان مثال، سیروز کبدی در نتیجه

1- fibroblast growth factor

2- hematopoiesis

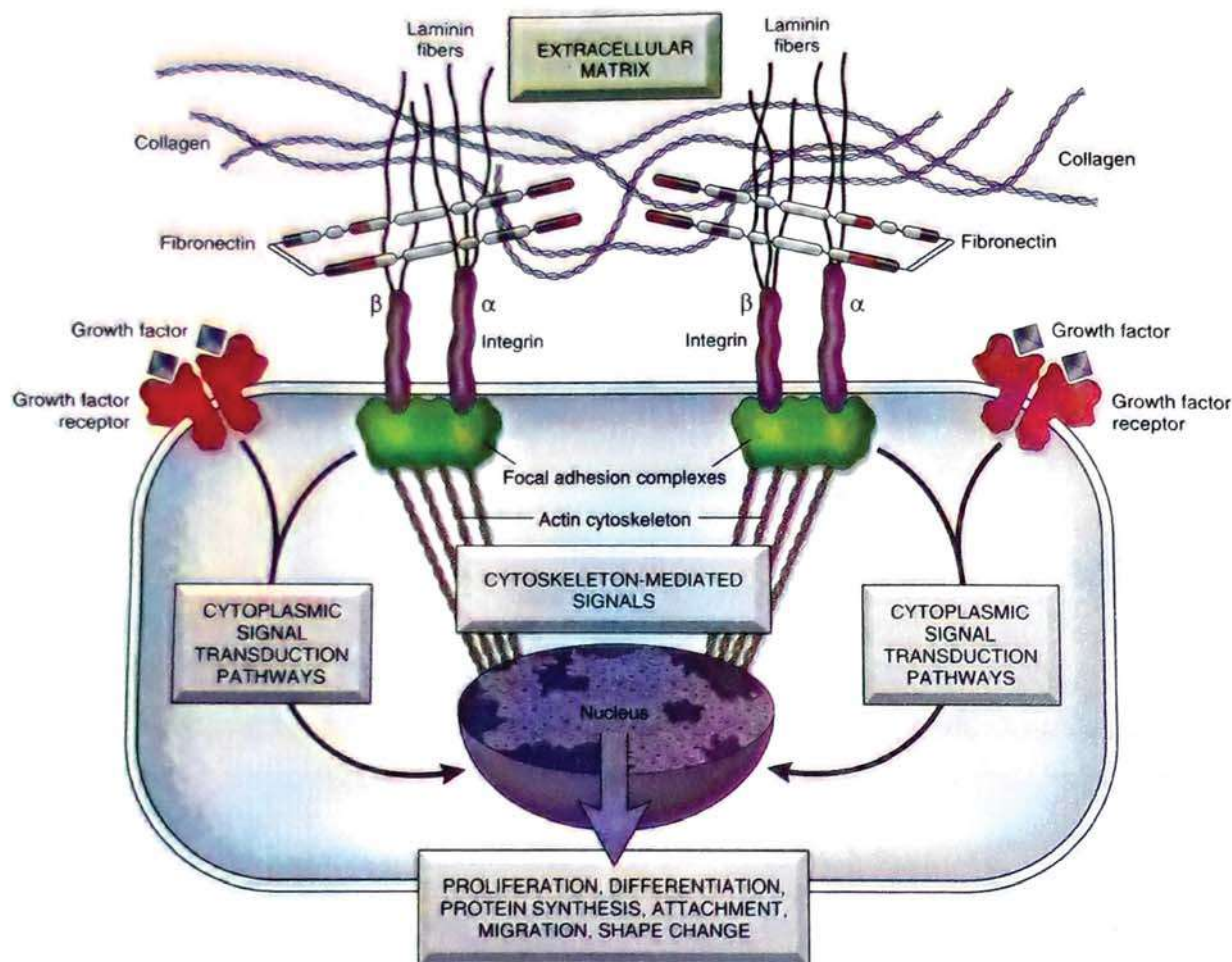
3- transforming growth factor- $\beta$

4- bone morphogenetic proteins

5- activins 6- inhibins

7- Müllerian inhibiting substance

8- pleiotropic



شکل ۱۳-۱ برهم‌کنش‌های ECM و پیام‌رسانی سلولی با واسطه عامل رشد. اینترگرین‌های سطح سلول با اسکلت سلولی در کمپلکس‌های چسبندگی کانونی (تجمعات پروتئینی شامل وینکولین،  $\alpha$ -اکتینین، و تالین؛ شکل ۱۶C-۱ را ببینید) برهم‌کنش می‌کنند. این برهم‌کنش تولید پیام‌رسان‌های درون‌سلولی را آغاز می‌کند یا می‌تواند مستقیماً پیام‌ها را به هسته منتقل کند. گیرنده‌های سطحی سلول برای عوامل رشد می‌توانند مسیرهای هدایت پیامی که با مسیرهای با واسطه اینترگرین‌ها هم‌پوشانی دارند را فعال کنند. پیام‌های رسیده از اجزای ECM و عوامل رشد توسط سلول‌ها با هم ادغام می‌شوند تا پاسخی معین تولید کنند، ازجمله تغییراتی در تکثیر، نقل و انتقال، و/یا تمایز.

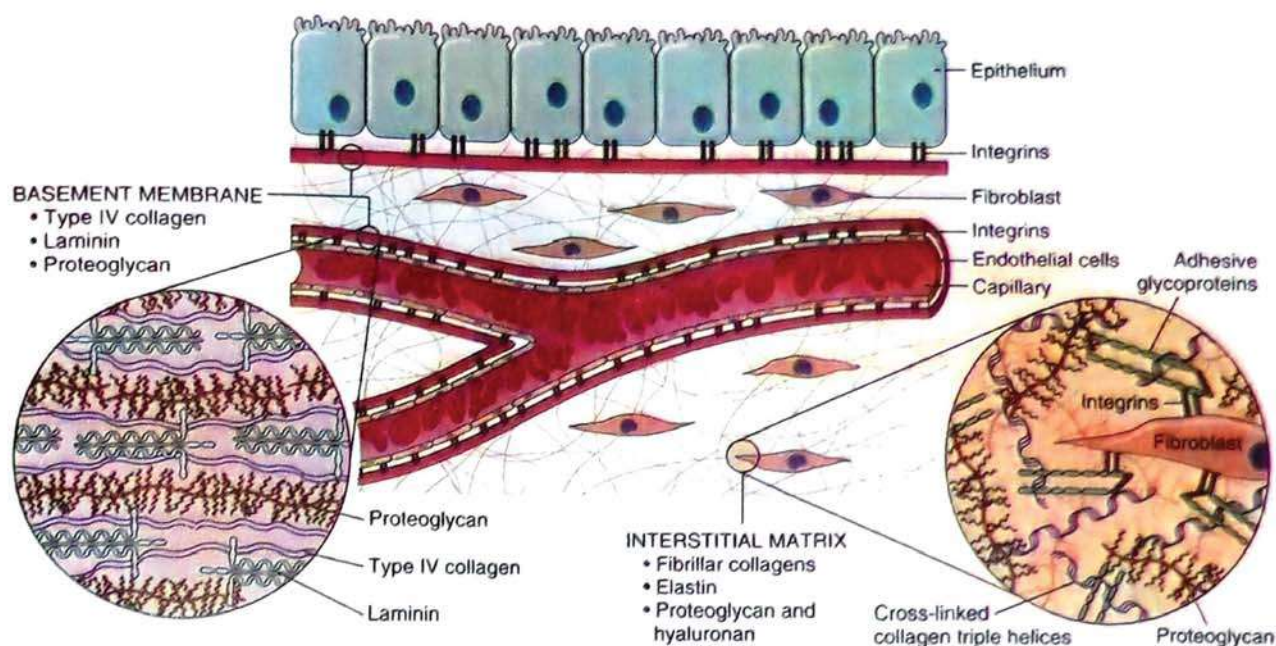
ماتریکس بینابینی<sup>۱</sup> و غشای پایه<sup>۲</sup> (شکل ۱۴-۱).  
 • ماتریکس بینابینی در فضای بین سلول‌ها در بافت همبند<sup>۳</sup>، و بین اپی‌تلیوم پارانشیمی و ساختارهای حمایتی عروقی و عضلانی صاف زیرین قرار دارد. ماتریکس بینابینی توسط سلول‌های مزانشیمی مثلاً (فیبروبلاست‌ها) تولید می‌شود و یک ژن سه‌بعدی بی‌شکل را می‌سازد. محتویات اصلی آن عبارتند از: کلاژن‌های رشته‌ای و غیررشته‌ای<sup>۴</sup>.

جمع‌شدگی استرومای هپاتیک در اشکال مختلف هپاتیت رخ می‌دهد.

• استقرار ریزم محیط‌های بافتی. غشای پایه به عنوان مرزی بین اپی‌تلیوم و بافت همبند زیرین عمل می‌کند؛ نه تنها از اپی‌تلیوم حمایت می‌کند بلکه نقش عملکردی نیز دارد، مثلاً در کلیه بخشی از دستگاه فیلتراسیون را شکل می‌دهد.

ECM همواره در حال بازسازی است؛ سنتز و تخریب آن همراه است با مورفوژنز، ترمیم و بازتولید بافتی، فیبروز مزمن، و تهاجم و متاستاز تومور. ECM دارای دو شکل اساسی است:

- 1- interstitial matrix
- 2- basement membrane
- 3- connective tissue
- 4- fibrillar and nonfibrillar collagens



شکل ۱۴-۱ اجزای اصلی ECM شامل کلاژن‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، و گلیکوپروتئین‌های چسبنده می‌باشند. هم سلول‌های اپی‌تلیومی و هم سلول‌های مزانشیمی (مثلاً فیبروبلاست‌ها) از طریق اینتگرین‌ها با ECM برهم‌کنش می‌کنند. غشاهای پایه و ECM بینابینی دارای ترکیبات عمومی و ساختاری متفاوت هستند، هرچند که برخی اجزا در هر دو حضور دارند. به منظور شفافیت بیشتر، بسیاری از اجزای ECM (مثل الاستین، فیبریلین، هیالورونان، و سیندکان<sup>۱</sup>) مورد اشاره قرار نگرفته‌اند.

• فیبرونکتین<sup>۲</sup>، الاستین<sup>۳</sup>، پروتئوگلیکان‌ها<sup>۴</sup>، هیالورونات<sup>۵</sup> و سایر مواد (ادامه را ببینید).

• غشای پایه. آرایش به ظاهر تصادفی ماتریکس بینابینی در بافت‌های همبند، در پیرامون سلول‌های اپی‌تلیومی، سلول‌های اندوتلیومی، و سلول‌های عضله صاف بسیار سازمان‌یافته می‌شود و غشای پایه تخصص‌یافته را شکل می‌دهد. این غشای پایه همزمان توسط اپی‌تلیوم رویی و سلول‌های مزانشیمی زیرین ساخته می‌شود و یک شبکه «تورمانند» صاف چند لایه را شکل می‌دهد (هرچند غشای نام گرفته است اما کاملاً منفرد است). اجزای اصلی آن عبارتند از: کلاژن غیررشته‌ای و بی‌شکل تیپ IV و لامینین<sup>۶</sup>.

#### اجزای ماتریکس خارج سلولی

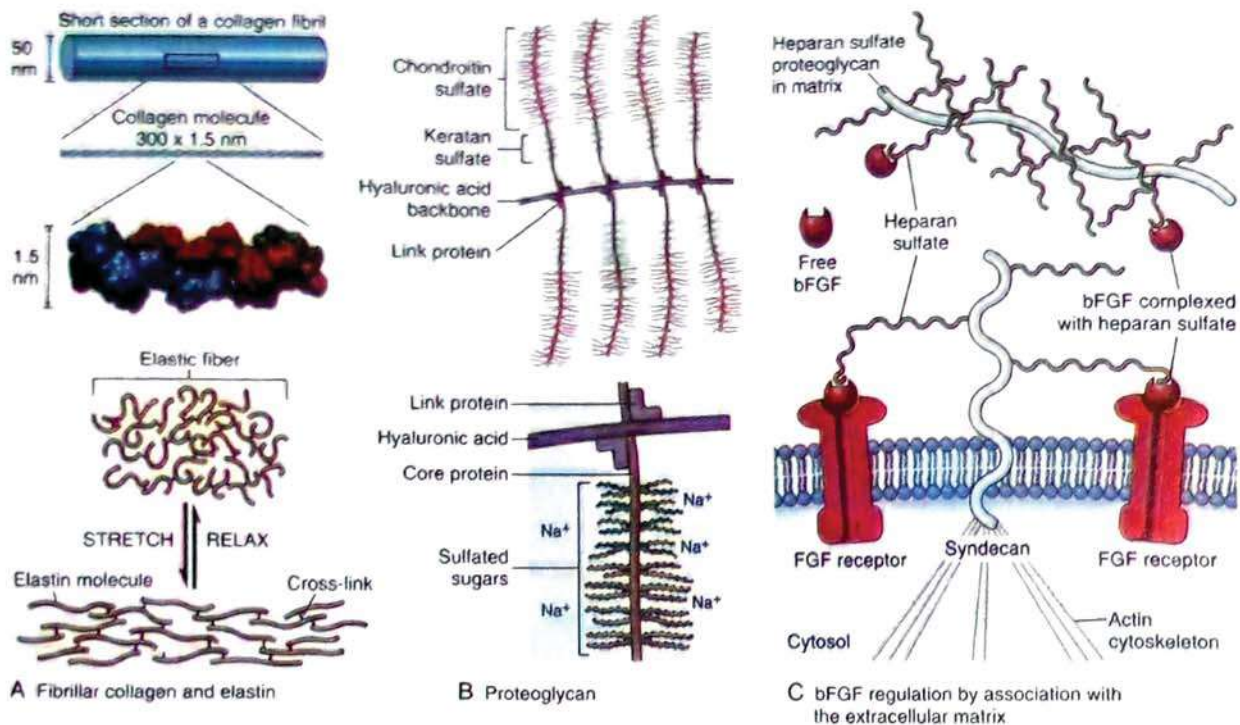
اجزای ECM در سه گروه از پروتئین‌ها جای می‌گیرند (شکل ۱۵-۱):

- پروتئین‌های ساختاری رشته‌ای مانند کلاژن‌ها و الاستین‌ها که قدرت کشسانی و حالت فنری بودن را ایجاد می‌کنند.
- ژل‌های هیدراته با آب مانند پروتئوگلیکان‌ها و هیالورونان که امکان مقاومت فشاری و لغزنده‌سازی<sup>۷</sup> را فراهم می‌کنند.

• کلاژن‌ها. کلاژن‌ها از سه زنجیره پلی‌پپتیدی مجزا تشکیل یافته‌اند که به صورت یک مارپیچ سه‌گانه طناب‌مانند به دور هم تابیده شده‌اند. حدود ۳۰ نوع کلاژن مورد شناسایی قرار گرفته است و برخی از آنها مختص سلول‌ها و بافت‌های به‌خصوصی هستند.

• برخی انواع کلاژن (مثل کلاژن‌های نوع I، II، III، و V) رشته‌های باریکی به وجود می‌آورند که با پیوند هیدروژنی بین زنجیره‌های پایدار می‌شوند؛ این کلاژن‌های رشته‌ای بخش بزرگی از بافت همبندی در ساختارهایی مانند استخوان، تاندون، غضروف، عروق خونی، و پوست و همچنین زخم‌های در حال ترمیم و اسکارها را تشکیل می‌دهند. استحکام کششی کلاژن‌های رشته‌ای از اتصالات

- |                |                           |
|----------------|---------------------------|
| 1- syndecan    | 2- fibronectin            |
| 3- elastin     | 4- proteoglycans          |
| 5- hyaluronate | 6- laminin                |
| 7- lubrication | 8- adhesive glycoproteins |



شکل ۱-۱۵ اجزای ECM. (A) کلاژن رشته‌ای، و ساختارهای الاستیک (کشسان) بافتی. به دلیل تابیده شدن طناب مانند رشته و اتصالات متقاطع جانبی اضافی، رشته‌های کلاژن دارای استحکام کششی قابل ملاحظه اما کشسانی (الاستیسیته) اندکی دارند. الاستین نیز اتصال متقاطع دارد اما با توجه به دارا بودن قطعات آب‌گریزی که در وضعیت استراحت ترکیب‌بندی متراکم‌تری دارند، متفاوت هستند. همزمان با اعمال کشش، دامن‌های آب‌گریز کشیده و باز می‌شوند، اما اتصالات متقاطع مولکول‌ها را دست نخورده نگه می‌دارند؛ رها شدن کشش به دامن‌های آب‌گریز پروتئین اجازه می‌دهد تا دوباره تا بخورند. (B) ساختمان پروتئوگلیکان. قندهای سولفات‌دار دارای بار منفی فراوان موجود بر روی «موهای» پروتئوگلیکان، سدیم و آب را جذب می‌کنند تا یک ماتریکس چسبنده با قابلیت فشرده شدن تولید کنند. (C) تنظیم فعالیت FGF بازی (bFGF، FGF-2) توسط پروتئوگلیکان‌های سلولی و ECM. هپاران سولفات به bFGF ترشح شده در ECM متصل می‌شود. سیندکان یک پروتئوگلیکان سطحی سلول است که دارای یک پروتئین مرکزی تراغشایی و زنجیره‌های جانبی خارج‌سلولی گلیکوزآمینوگلیکان می‌باشد که به bFGF متصل می‌گردند، و همچنین یک دم سیئوپلاسمی دارد که با اسکلت سلولی اکتینی درون‌سلولی برهم‌کنش می‌کند. زنجیره‌های جانبی سیندکان به bFGF رها شده از ECM آسیب‌دیده متصل می‌گردند و به این ترتیب برهم‌کنش bFGF با گیرنده‌های سطحی سلول را تسهیل می‌کنند.

دانلوس<sup>۲</sup> (فصل ۷) می‌شوند.

• کلاژن‌های غیررشته‌ای به صورت‌های گوناگونی در ساختارهای غشاهای پایه صفحه‌ای مشارکت می‌کنند (کلاژن نوع IV)؛ این کلاژن‌ها به تنظیم قطرهای رشته کلاژن یا برهم‌کنش‌های کلاژن - کلاژن کمک می‌کنند. این کار را از طریق «کلاژن مرتبط با رشته دارای مارپیچ‌های سه‌گانه منقطع»<sup>۳</sup> (FACITها، مانند کلاژن نوع IX در

مقاطع جانبی مارپیچ‌های سه‌گانه با پیوندهای کووالانسی ناشی می‌شود؛ یک تغییر پس‌اترجیم‌ای نامعمول که نیازمند هیدروکسیلاسیون ریشه‌های لیزین کلاژن توسط آنزیم لیزیل اکسیداز می‌باشد. از آنجایی که لیزیل اکسیداز یک آنزیم وابسته به ویتامین C است، کودکان مبتلا به کمبود آسکوربات دچار بدشکلی‌های اسکلتی هستند و افراد مبتلا به کمبود ویتامین C در هر سنی به سختی بهبود می‌یابند و به راحتی خونریزی پیدا می‌کنند و علت آن کلاژن «ضعیف» است. نقایص ژنتیک در کلاژن‌ها موجب بروز بیماری‌هایی مانند استخوان‌زایی ناکامل<sup>۱</sup> و برخی اشکال سندرم اهلرز -

1- osteogenesis imperfecta

2- Ehlers-Danlos syndrome

3- fibril-associated collagen with interrupted triple helices

غضروف) انجام می دهد و رشته هایی لنگرگاهی درون غشای پایه زیرین اپی تلیوم سنگفرشی مطابق ایجاد می کند (کلاژن نوع VII).

الاستین. توانایی بافت ها در داشتن حالت فنری و بازسازی شکلشان بعد از یک تغییر شکل فیزیکی، به علت الاستین است (شکل ۱۵-۱). خاصیت کشسانی به خصوص در دریچه های قلبی و عروق خونی بزرگ حائز اهمیت است که باید با جریان ضربانی مکرری سازگاری یابند؛ همچنین در رحم، پوست، و لیگامان ها خاصیت کشسانی مهم است. از لحاظ ریخت شناسی، رشته های الاستیک حاوی یک هسته مرکزی از جنس الاستین هستند که با شبکه ای تورمانند متشکل از فیبریلین در ارتباط است. ارتباط اخیر تا حدودی توضیح می دهد که چرا نقایص فیبریلین منجر به ناهنجاری های اسکلتی و ضعف دیواره های آنورت در افراد مبتلا به سندرم مارفان می شوند. فیبریلین میزان در دسترس بودن  $TGF-\beta$  را نیز کنترل می کند (فصل ۷).

پروتوگلیکان ها و هیالورونان (شکل ۱۵-۱). پروتوگلیکان ها ژل هایی بسیار هیدراته را شکل می دهند که موجب مقاومت در مقابل نیروهای فشارنده می شوند؛ همچنین در غضروف مفصلی، پروتوگلیکان ها لایه ای لغزنده بین سطوح استخوانی مجاور به وجود می آورند. پروتوگلیکان ها شامل پلی ساکاریدهای بلندی به نام گلیکوزآمینوگلیکان ها<sup>۱</sup> (مثل کراتان سولفات<sup>۲</sup> و کندروئیتین سولفات<sup>۳</sup>) هستند که به یک پروتئین مرکزی چسبیده اند؛ اینها سپس به یک پلیمر اسید هیالورونیک به نام هیالورونان متصل می شوند، به طوری که این اتصال یادآور موهای یک برس شیشه شور است. قندهای سولفاته دارای بار منفی فراوان که به شکل متراکمی قرار گرفته اند، کاتیون ها (اکثرآ سدیم) و بیشتر مولکول های آب را جذب می کنند و ماتریکسی ژلاتینی شکل و چسبناک<sup>۴</sup> را به وجود می آورند. پروتوگلیکان ها در کنار بخشیدن قابلیت فشرده شدن به بافت ها، به عنوان مخزنی برای عوامل رشد ترشح شده (مثل  $FGF$  و  $HGF$ ) نیز عمل می کنند. برخی پروتوگلیکان ها، پروتئین های اینتگرال غشای سلول هستند که در تکثیر، مهاجرت، و چسبندگی سلول نقش دارند؛ به عنوان مثال با اتصال به عوامل رشد و کموکین ها و تغلیظ آنها (شکل ۱۵-۱).

گلیکوپروتئین های چسبنده و گیرنده های چسبندگی. اینها مولکول هایی با تنوع ساختاری هستند که به روش های گوناگونی در برهم کنش های سلول - سلول، سلول - سلول و  $ECM-ECM$  درگیر می باشند (شکل ۱۶-۱). گلیکوپروتئین های چسبندگی شاخص عبارتند از: فیبرونکتین (یک جزء اصلی  $ECM$  بینابینی) و لامینین (یک جزء اصلی تشکیل دهنده غشای پایه).

اینترگرین ها نماینده گیرنده های چسبندگی هستند که تحت عنوان مولکول های چسبندگی سلول<sup>۵</sup> (CAMs) نیز شناخته می شوند؛ CAM ها همچنین شامل اعضای خانواده ایمونوگلوبین ها، کادهرین ها و سلکتین ها نیز هستند.

- فیبرونکتین یک هترودایمر بزرگ ( $450\text{ kD}$ ) با پیوند دی سولفیدی است که به اشکال بافتی و پلاسمایی وجود دارد. فیبرونکتین توسط سلول های گوناگونی سنتز می شود از جمله فیبروبلاست ها، مونوسیت ها و اندوتلیوم. فیبرونکتین دارای دومن هایی اختصاصی است که به اجزای گوناگون  $ECM$  (مثل کلاژن، فیبرین، هپارین، و پروتوگلیکان ها) و نیز اینترگرین ها متصل می شوند (شکل ۱۶-۱). در زخم های در حال بهبود، فیبرونکتین پلاسمایی و بافتی داربستی برای رسوب بعدی  $ECM$ ، آنژیوژنز و اپی تلیالیزه شدن مجدد فراهم می کند.

- لامینین فراوان ترین گلیکوپروتئین در غشای پایه است. لامینین یک هتروترایمر صلیبی شکل با وزن  $820\text{ kD}$  است که سلول ها را به اجزای  $ECM$  زیرین مانند کلاژن نوع IV و هپاران سولفات متصل می کند (شکل ۱۶-۱). لامینین در کنار واسطه گری چسبندگی سلول به غشای پایه، می تواند تکثیر، تمایز، و تحرک سلول را تنظیم کند.

- اینترگرین ها خانواده بزرگی از گلیکوپروتئین های هترودایمری تراغشایی هستند که از زیرواحدهای  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل یافته اند و همانند لامینین و فیبرونکتین به سلول ها اجازه می دهند به اجزای  $ECM$  متصل شوند، بنابراین از لحاظ ساختاری و عملکردی اسکلت سلولی درون سلولی را با جهان بیرون مرتبط می کنند. اینترگرین ها همچنین واسطه برهم کنش های چسبندگی سلول - سلول هستند. به عنوان نمونه، اینترگرین های موجود بر سطح لکوسیت ها برای واسطه گری چسبندگی محکم به اندوتلیوم و کوچ کردن از خلال آن در محل های التهاب ضروری هستند (فصل ۳) و نقشی حیاتی در تجمع پلاکتی دارند (فصل ۴). اینترگرین ها از طریق یک موتیف تری پتیدی آرژنین - گلیسین - اسید آسپارتیک (به طور خلاصه RGD)، به اجزای  $ECM$  متصل می شوند. علاوه بر تأمین چسبندگی کانونی به سوبستراهای زیرین، اتصال از طریق گیرنده های اینترگرین می تواند آبشارهای پیام رسانی ای را فعال کند که جابه جایی، تکثیر، شکل و تمایز سلول را تحت تأثیر قرار می دهند (شکل ۱۶-۱).

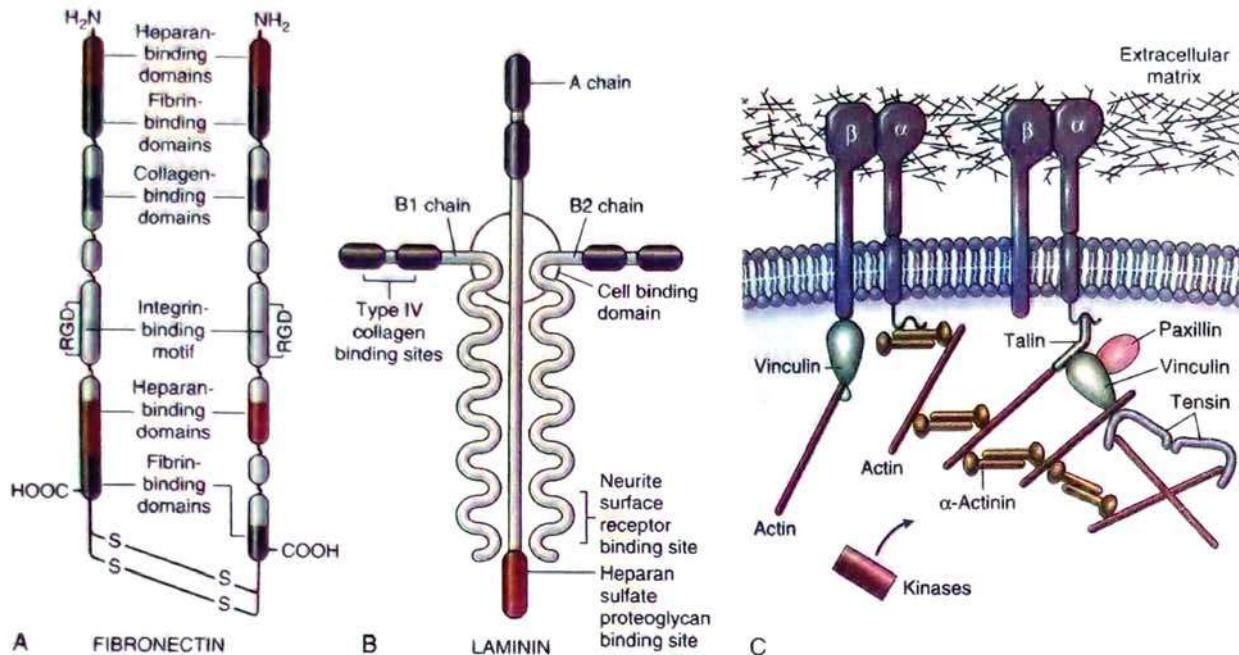
1- chondroitin sulfate

2- keratan sulfate

3- chondroitin sulfate

4- viscous

5- cell adhesion molecules



شکل ۱-۱۶ برهم‌کنش‌های سلول و ECM: گلیکوپروتئین‌های چسبنده و پیام‌رسانی اینتگرین. (A) فیبرونکتین شامل یک دimer با پیوند دی‌سولفیدی با چندین دومن مجزا است که اجازه اتصال به ECM و اینتگرین‌ها را به آن می‌دهند؛ اتصال به اینتگرین‌ها از طریق موتیف‌های آرژنین-گلیسین-اسید آسپارتیک (RGD) صورت می‌گیرد. (B) مولکول صلیبی شکل لامینین یکی از اجزای اصلی غشاهای پایه است؛ ساختار چند دومنی لامینین به آن اجازه برقراری برهم‌کنش بین کلاژن نوع IV، سایر اجزای ECM، و گیرنده‌های سطحی سلول را می‌دهد. (C) اینتگرین‌ها و وقایع پیام‌رسانی با واسطه اینتگرین در کمپلکس‌های چسبندگی کانونی. هر گیرنده هترودیمری  $\alpha$ - $\beta$  اینتگرین، یک دimer تراغشایی است که ECM و اسکلت سلولی درون‌سلولی را مرتبط می‌کند. همچنین با کمپلکسی از مولکول‌های اتصال (مثل وینکولین و تالین) نیز مرتبط است که می‌توانند کینازهایی را فرا بخوانند و فعال کنند که در نهایت منجر به آغاز آشارهای پیام‌رسانی فرودست می‌شوند.

## حفظ جمعیت‌های سلول

### تکثیر و چرخه سلول

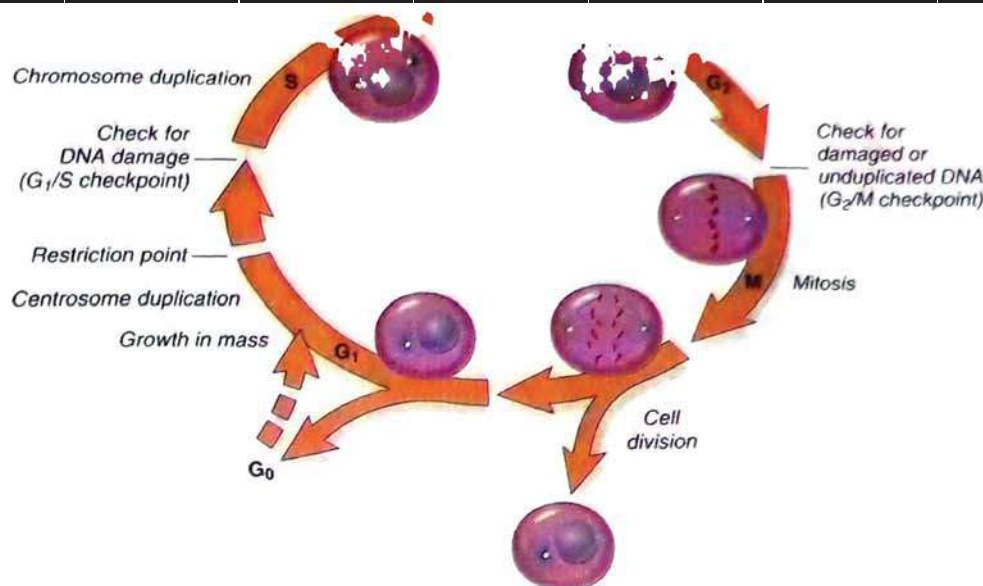
تکثیر سلول در تکامل، حفظ هومئوستاز بافتی در وضعیت پایه و جایگزینی سلول‌های مرده یا آسیب‌دیده نقشی بنیادین دارد. عناصر کلیدی تکثیر سلولی عبارتند از: همانندسازی صحیح DNA همراه با سنتز هماهنگ تمامی اجزای سلولی دیگر، و در ادامه تقسیم مساوی DNA و سایر اجزای سلولی (مثل اندامک‌ها) بین سلول‌های دختری از طریق میتوز و سیتوکینز. توالی وقایعی که منجر به تقسیم سلول می‌شوند، چرخه سلول<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. چرخه سلول در برگیرنده این مراحل است: G1 (رشد پیش‌سنتزی)، S (سنتز DNA)، G2 (رشد پیش‌میتوزی)، و M (میتوزی)؛ سلول‌های خاموش که فعالانه در چرخه نیستند در وضعیت G0 قرار دارند (شکل ۱-۱۷). سلول‌ها به دو صورت می‌توانند وارد مرحله G1 شوند، نخست از ذخیره سلول خاموش فاز G0 و دوم بعد از تکمیل نمودن یک دور

میتوز. هر مرحله نیازمند تکمیل گام پیشین و نیز فعال‌سازی عوامل ضروری (ادامه مطلب را ببینید) است؛ همانندسازی نادرست DNA یا کمبود کوفاکتور منجر به بروز توقف در نقاط مختلف گذار می‌شود.

**چرخه سلول به وسیله فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های متعددی تنظیم می‌شود.** پیشرفت چرخه سلول به وسیله پروتئین‌هایی به نام سیکلین‌ها<sup>۲</sup> (به خاطر ماهیت چرخه‌ای تولید و تخریب‌شان به این شکل نام‌گذاری شده‌اند) و آنزیم‌های مرتبط با سیکلین به نام کینازهای وابسته به سیکلین (CDKs) به جلو برده می‌شود (شکل ۱-۱۸). CDKها با تشکیل کمپلکس‌هایی با سیکلین‌های مربوطه، توانایی فسفریله کردن سوسترهای پروتئینی را به دست می‌آورند (فعالیت کینازی). افزایش موقتی سنتز یک سیکلین خاص منجر به افزایش فعالیت کینازی شریک مناسب اتصال CDK می‌شود؛ پس از اینکه CDK چرخه فسفریلاسیون

1- cell cycle

2- cyclins



شکل ۱۷-۱ وقایع مهم چرخه سلول. تصویر مراحل چرخه سلول (G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, S, M)، موقعیت نقطه محدودیت G<sub>1</sub>، و نقاط بازرسی چرخه سلولی در G<sub>1</sub>/S و G<sub>2</sub>/M را نشان می‌دهد. نقطه محدودیت G<sub>1</sub> به مرحله‌ای از G<sub>1</sub> اشاره دارد که در آن سلول‌ها متعهد به انجام چرخه سلول می‌شوند بدون اینکه بیش از این نیازمند عامل رشد آغازکننده تقسیم سلولی باشند. سلول‌های بافت‌های ناپایدار مانند اپی‌درم و مجرای گوارشی ممکن است به‌طور بی‌دری وارد چرخه شوند؛ سلول‌های پایدار<sup>۱</sup> مانند هیپوتوسیت‌ها خاموش هستند اما می‌توانند وارد چرخه سلول شوند؛ سلول‌های دائمی<sup>۲</sup> مانند نورون‌ها و میوسیت‌های قلبی ظرفیت تکثیر را از دست داده‌اند.

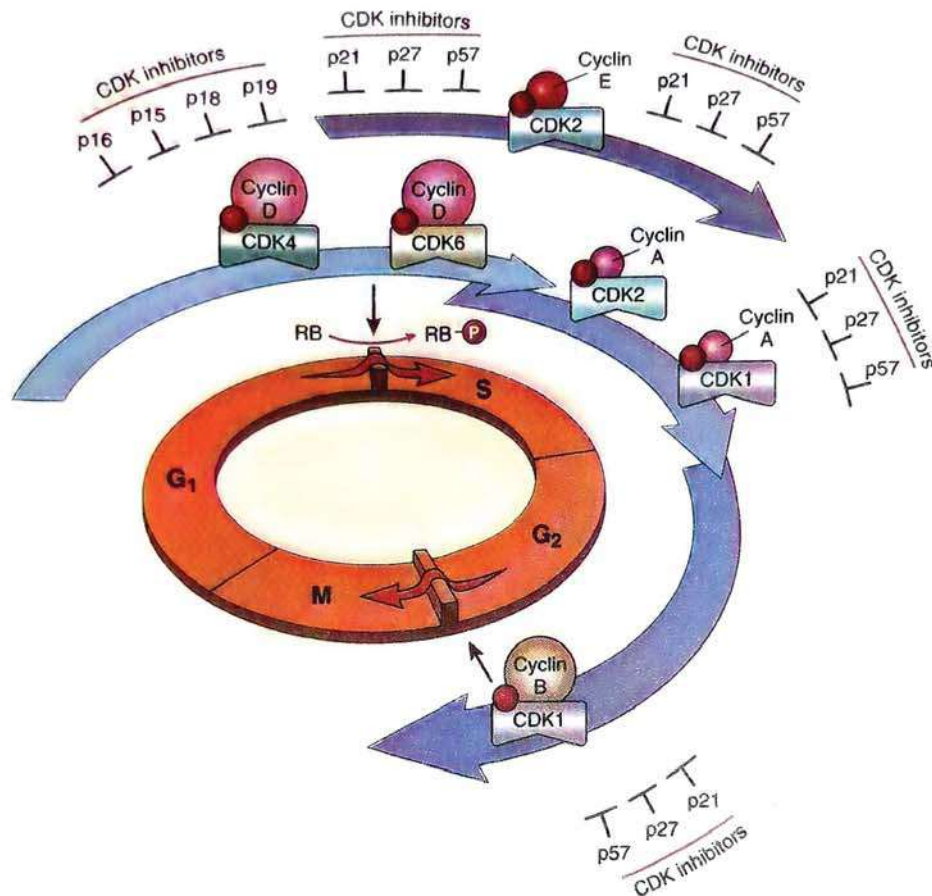
از همانندسازی صحیح DNA پیش از آن که سلول واقعاً تقسیم شود، اطمینان حاصل می‌کند. وقتی سلول‌ها بی‌نظمی‌های DNA را شناسایی می‌کنند، فعال شدن نقطه بازرسی موجب بروز تأخیری در پیشرفت چرخه سلول می‌شود و فرآیندهای ترمیم DNA را آغاز می‌کند. اگر اختلال ژنتیکی به وجود آمده بسیار شدیدتر از آن باشد که ترمیم شود، سلول‌ها یا وارد آپوپتوز می‌شوند و یا اینکه وارد یک وضعیت غیرتکثیری به نام سالخوردگی<sup>۴</sup> می‌شوند؛ این اتفاق به شکل اولیه از طریق مکانیسم‌های وابسته به p53 رخ می‌دهد (ادامه مطلب را ببینید). اجرای نقاط بازرسی چرخه سلول وظیفه مهارکننده‌های CDK (CDKIs) است؛ مهارکننده‌های CDK این کار را با تنظیم فعالیت کمپلکس CDK-سیکلین انجام می‌دهند. چندین CDKI مختلف وجود دارد:

- یک خانواده از CDKI‌ها به شکل گسترده‌ای CDK‌های متعددی را مهار می‌کند؛ این خانواده از سه پروتئین به نام‌های p21 (CDKN1A)، p27 (CDKN1B) و p57 (CDKN1C) تشکیل شده است.

خود را کامل می‌کند، سیکلین همراه تخریب می‌شود و فعالیت CDK خاتمه می‌یابد. بنابراین با افزایش و کاهش سطوح سیکلین، فعالیت CDK‌های همراه نیز افزایش و کاهش می‌یابد. بیش از ۱۵ سیکلین تاکنون شناخته شده‌اند؛ سیکلین تاکنون شناخته شده‌اند؛ سیکلین‌های D، E، A و B به شکل متوالی در طی چرخه سلول نمایان می‌شوند و به یک یا تعداد بیشتری CDK متصل می‌گردند. بنابراین چرخه سلول همانند یک مسابقه دوی امدادی است که در آن هر قسمت به وسیله مجموعه مجزایی از سیکلین‌ها تنظیم می‌شود؛ وقتی یک مجموعه از سیکلین‌ها مسیر را ترک می‌کنند، مجموعه بعدی وارد می‌شود.

مکانیسم‌های بقایی در چرخه سلول جای‌گذاری شده‌اند که در ابتدا آسیب وارده به DNA یا کروموزوم را شناسایی می‌کنند. این نقاط بازرسی<sup>۳</sup> کنترل کیفیت اطمینان می‌یابند که سلول‌های دارای نقایص ژنتیکی، همانندسازی را کامل نمی‌کنند. بنابراین نقطه بازرسی G<sub>1</sub>-S تمامیت DNA را پیش از ارسال برگشت‌ناپذیر منابع سلولی به سمت همانندسازی DNA مورد پایش قرار می‌دهد. در ادامه چرخه سلول، نقطه بازرسی G<sub>2</sub>-M

- |                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| 1- stable cells | 2- permanent cells |
| 3- check points | 4- senescence      |



شکل ۱۸-۱ نقش سیکلین‌ها، CDKها و مهارکننده‌های CDK در تنظیم چرخه سلول. پیکان‌های سایه‌دار نمایانگر مراحل از چرخه سلول هستند که در طی آن کمپلکس‌های سیکلین-CDK به‌خصوصی فعال هستند. همان‌طور که نشان داده شده است سیکلین CDK4-D، سیکلین CDK6-D و سیکلین CDK2-E گذار G1 به S را تنظیم می‌کنند و این کار را با فسفریلاسیون پروتئین Rb (pRb) انجام می‌دهند. سیکلین CDK2-A و سیکلین CDK1-A در مرحله S فعال هستند. سیکلین CDK1-B برای گذار G2 به M ضروری است. دو خانواده از مهارکننده‌های CDK می‌توانند مانع فعالیت CDKها و پیشرفت چرخه سلول بشوند. مهارکننده‌هایی که نام دیگرشان «مهارکننده‌های INK4» است و از p15، p16، p18، p19 تشکیل یافته‌اند، بر روی سیکلین CDK4-D و سیکلین CDK6-D عمل می‌کنند. خانواده دیگری از سه مهارکننده (p21، p27، p57) می‌تواند همه CDKها را مهار کند.

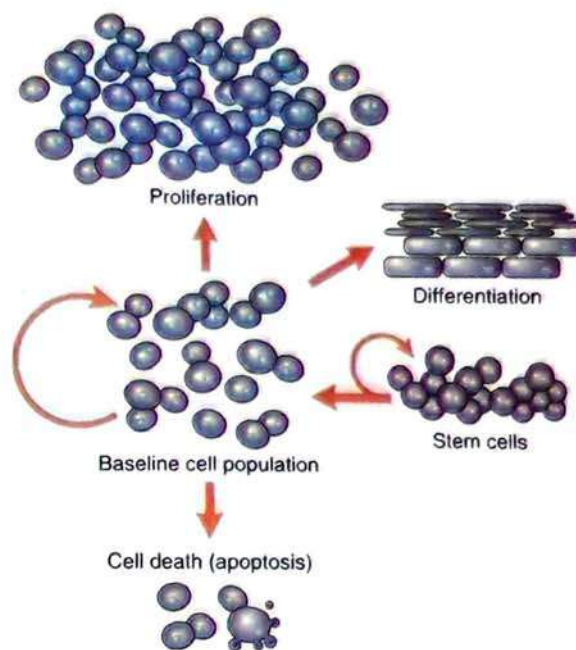
دو سلول دختری (مانند غشاها و اندامک‌ها) می‌باشد. بنابراین هنگامی که پیام‌رسانی گیرنده عامل رشد پیشرفت چرخه سلول را تحریک می‌کند، وقایعی که موجب به پیش رفتن تغییرات در متابولیسم سلولی حمایت‌کننده رشد می‌شوند را نیز فعال می‌کند. اثر اصلی در میان این اثرات اثر واربرگ است که پیش از این شرح داده شد و با برداشت سلولی افزایش یافته گلوکز و گلوتامین، گلیکولیز افزایش یافته، و (برعکس) کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو مشخص می‌شود. این تغییرات، عناصر اصلی رشد سلول سرطانی هستند و با جزئیات بیشتر در فصل ۶ مورد بحث قرار می‌گیرند.

- خانواده دیگری از CDKIها دارای اثرات انتخابی بر روی سیکلین CDK4 و سیکلین CDK6 است؛ این پروتئین‌ها عبارتند از p15 (CDKN2B)، p16 (CDKN2A)، p18 (CDKN2C) و p19 (CDKN2D).
- پروتئین‌های معیوب CDKI نقطه بازرسی، به سلول‌های دارای DNA آسیب‌دیده اجازه تقسیم می‌دهند و به این صورت سلول‌های دختری جهش‌یافته‌ای حاصل می‌شوند که در معرض خطر تغییر شکل بدخیم قرار دارند.

جنبه دیگری از رشد و تقسیم سلول که به همان میزان حائز اهمیت است، بیوستز سایر اجزای سلولی موردنیاز برای ساخت

آنکه بمیرند و ریزش پیدا کنند.  
در شرایط همئوستاز، سلول‌های بنیادی با دو ویژگی مهم شناخته می‌شوند:

- خود-نوسازی<sup>۲</sup>، که به سلول‌های بنیادی اجازه می‌دهد تعدادشان را حفظ کنند. خود-نوسازی ممکن است با تقسیم قرینه یا غیرقرینه ادامه پیدا کند.
- تقسیم غیرقرینه به شکلی از همانندسازی سلول اشاره دارد که در آن یک سلول دختری وارد مسیر تمایزی می‌شود و به سلول‌های بالغ بدل می‌شود، درحالی که سلول دیگر تمایز نیافته باقی می‌ماند و ظرفیت خود-نوسازی‌اش را حفظ می‌کند. در مقابل، در تقسیم متقارن هر دو سلول دختری ظرفیت خود-نوسازی را حفظ می‌کنند. چنین تقسیم‌هایی در اوایل رویان‌زایی<sup>۴</sup> (زمانی که جمعیت سلول‌های بنیادی در حال گسترش است) و در شرایط تنش مثلاً در مغزاستخوان بعد از شیمی‌درمانی، دیده می‌شوند.



شکل ۱۹-۱ مکانیسم‌های تنظیمی جمعیت‌های سلول. تعداد سلول‌ها با افزایش یا کاهش سرعت‌های ورود سلول بنیادی، مرگ سلول در نتیجه آپوپتوز یا تغییرات در سرعت‌های تکثیر و تمایز می‌تواند تحت تأثیر قرار بگیرد.

## سلول‌های بنیادی

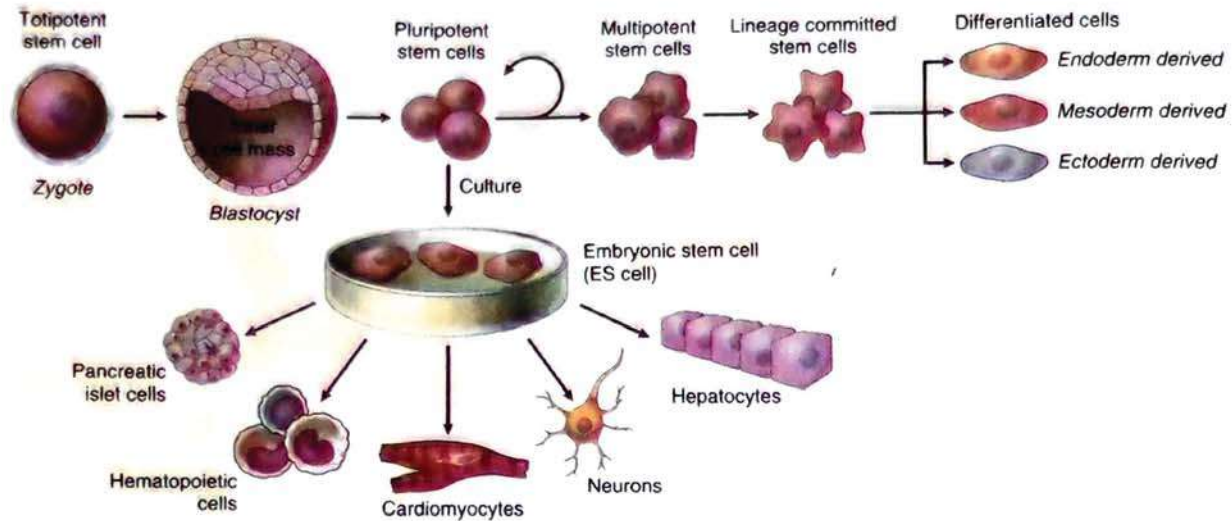
همه سلول‌های بنیادی یکسان خلق نشده‌اند. در طی تکامل، سلول‌های بنیادی تمام‌ظرفیتی<sup>۱</sup> می‌توانند به تمام انواع بافت‌های تمایز یافته تبدیل شوند؛ در یک موجود زنده بالغ، سلول‌های بنیادی بالغ<sup>۲</sup> در بافت‌های گوناگون تنها ظرفیت جایگزین کردن سلول‌های آسیب‌دیده و حفظ جمعیت‌های سلولی درون بافتی را دارند که در آن مستقر هستند. جمعیت‌هایی از سلول‌های بنیادی وجود دارند که بین این دو سر طیف قرار گرفته‌اند و ظرفیت‌های گوناگونی برای تمایز به رده‌های سلولی متعددی را دارا هستند. بنابراین، براساس منبع و مرحله تکامل ممکن است محدودیت‌هایی برای انواع سلول‌هایی که جمعیت سلول بنیادی می‌تواند تولید کند وجود داشته باشد.

در بافت‌های طبیعی (بدون نئوپلازی، بازتولید، یا بهبودی) یک تعادل همئوستاتیک بین تکثیر، خودنوسازی و تمایز سلول‌های بنیادی و مرگ سلول‌های بالغ کاملاً تمایز یافته وجود دارد (شکل ۱۹-۱). رابطه پویا مابین سلول‌های بنیادی و پارانشیم کاملاً تمایز یافته را به زیبایی با مثال اپی‌تلیوم همواره در حال تقسیم پوست نشان داد. به طوری که سلول‌های بنیادی در لایه بازال اپی‌تلیوم به شکلی پیش‌رونده و همزمان با مهاجرتشان به لایه‌های بالاتر اپی‌تلیوم تمایز می‌یابند، پیش از

اگرچه در مقالات علمی این تمایل وجود دارد که سلول‌های بنیادی به چندین زیرمجموعه مختلف تقسیم‌بندی شوند، اما به‌طور اساسی تنها دو نوع از آنها وجود دارند:

- سلول‌های بنیادی رویانی<sup>۵</sup> (سلول‌های ES) که تمایز نیافته‌ترین شکل هستند. این سلول‌ها در توده سلول داخلی بلاستوسیست وجود دارند و در حقیقت دارای ظرفیت نامحدودی در نوسازی سلولی هستند و می‌توانند به هر سلولی در بدن تبدیل گردند؛ به همین دلیل تمام‌ظرفیتی خوانده می‌شوند (شکل ۲۰-۱). سلول‌های ES را می‌تواند برای دوره‌های طولانی مدتی بدون تمایز یافتگی حفظ کرد؛ پس از آن شرایط کشت مناسب به آنها اجازه می‌دهد تا سلول‌های تخصص یافته از هر سه لایه سلولی زایا را تولید کنند؛ از جمله نورون‌ها، عضله قلبی، سلول‌های کبد، و سلول‌های جزیره‌ای پانکراس.
- سلول‌های بنیادی بافتی<sup>۶</sup> (که تحت عنوان سلول‌های بنیادی بالغ نیز شناخته می‌شوند) در ارتباطی نزدیک با سلول‌های تمایز یافته بافت مورد نظر یافت می‌شوند. این سلول‌ها به‌طور طبیعی در ریزمحیط‌های تخصص یافته تحت عنوان جایگاه‌های سلول بنیادی<sup>۷</sup> تحت حفاظت قرار می‌گیرند. چنین جایگاه‌هایی در بسیاری از اندام‌های شناسایی شده‌اند، و از همه برجسته‌تر در مغزاستخوان حضور دارند که در آن

- |                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| 1- totipotent stem cells | 2- adult stem cells  |
| 3- self-renewal          | 4- embryogenesis     |
| 5- embryonic stem cells  | 6- tissue stem cells |
| 7- stem cell niches      |                      |



شکل ۲۰-۱ سلول‌های بنیادی رویانی. سلول تخم (زیگوت) که از ادغام اسپرم و تخمک به وجود آمده است، تقسیم می‌شود و بلاستوسیت‌ها را به وجود می‌آورد؛ توده سلولی داخلی بلاستوسیت رویان را به وجود می‌آورد. سلول‌های چندین ظرفیتی<sup>۱</sup> توده سلولی داخلی که تحت عنوان سلول‌های بنیادی رویانی (ES) شناخته می‌شوند، می‌توانند برای تمایز به چندین رده سلولی القا شوند. در رویان، سلول‌های بنیادی چندین ظرفیتی می‌توانند به شکل نامتقارن تقسیم شوند و علاوه بر تولید جمعیت‌هایی که به شکل پیش‌رونده ظرفیت تکاملی محدودتری دارند و در نهایت سلول‌های بنیادینی تولید می‌کنند که تنها به رده خاصی متعهد هستند، یک مخزن ذخیره‌ای پایدار از سلول‌های ES نیز تولید می‌کنند. سلول‌های ES را می‌توان در محیط آزمایشگاه کشت داد و آنها را برای تبدیل شدن به سلول‌های هر سه لایه‌ی زایا القا کرد.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز را می‌توان مستقیماً از مغزاستخوان جداسازی کرد و یا اینکه بعد از تجویز عوامل تحریک‌کننده یک کولونی (CSF) خاص که موجب رها شدن سلول‌های بنیادی از جایگاه‌هایشان در مغز استخوان می‌شود، آنها را جداسازی نمود. هرچند به ندرت اما می‌توان سلول‌های بنیادی خون‌ساز را برپایه نشانگرهای سطح سلول به شکلی واقعاً هوموژن خالص‌سازی کرد. از این سلول‌های بنیادی می‌توان به شکل بالینی برای پر کردن مجدد مغزاستخوان‌هایی که به دنبال شیمی‌درمانی (مثلاً برای لوکمی) تهیه گشته‌اند استفاده کرد و یا پیش‌سازهای طبیعی برای اصلاح انواع نقایص سلول خونی (مثلاً بیماری سلول داسی‌شکل؛ فصل ۱۲ را ببینید) تهیه کرد.

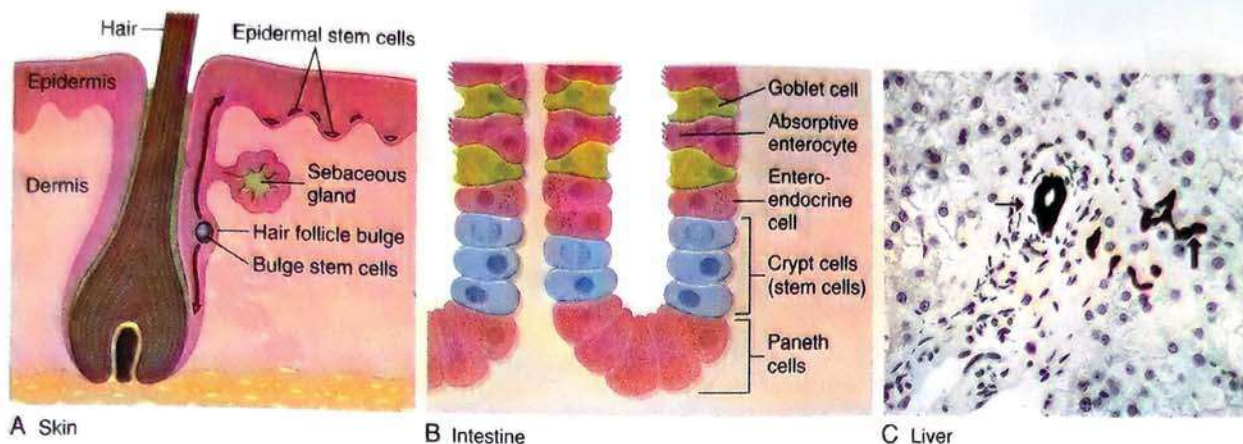
در کنار سلول‌های بنیادی خون‌ساز، مغزاستخوان (و به شکل قابل ملاحظه‌ای سایر بافت‌ها همانند چربی) حاوی جمعیتی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی<sup>۲</sup> نیز می‌باشد. اینها سلول‌هایی چندظرفیتی<sup>۳</sup> هستند که می‌توانند به طیفی از سلول‌های استرومایی از جمله کندروسیت‌ها (غضروف)،

سلول‌های بنیادی خون‌ساز<sup>۴</sup> در جایگاه‌های اطراف عروقی تجمع می‌یابند. سایر جایگاه‌های سلول‌های بنیادی عبارتند از: ناحیه برآمده فولیکول‌های مو، لیمبوس قرنیه، فرورفتگی‌های مخاط روده، کانال‌های Hering در کبد، و ناحیه زیربطنی<sup>۵</sup> در مغز. عوامل محلول و سایر سلول‌های موجود در جایگاه‌ها، سلول‌های بنیادی را تا زمانی که نیازی برای گسترش و تمایز ذخیره پیش‌ساز احساس شود، خاموش نگه می‌دارند (شکل ۲۱-۱).

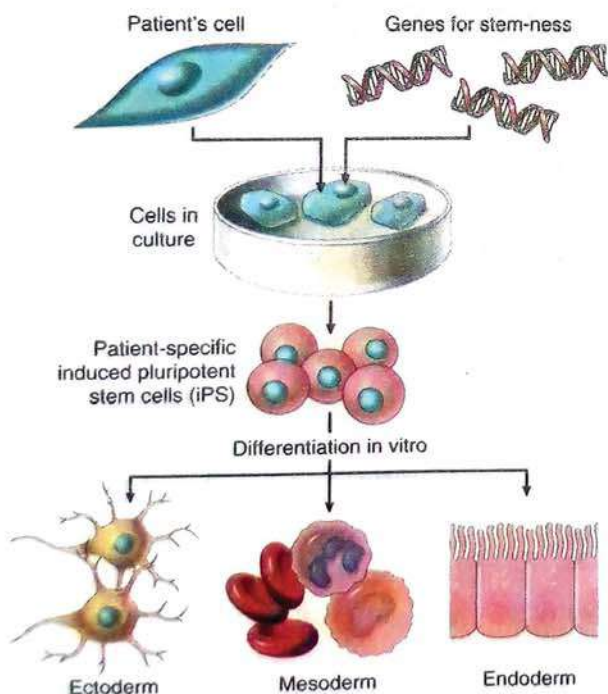
سلول‌های بنیادی بالغ طیف محدودی از سلول‌های تمایز یافته را می‌توانند تولید کنند. بنابراین اگرچه سلول‌های بنیادی بالغ می‌توانند با گردش سلولی بالا (مثلاً در پوست و لوله گوارش) یا پایین (مثلاً در اندوتلیوم) بافت‌ها را حفظ کنند، اما سلول‌های بنیادی بالغ در هر بافت مشخص معمولاً تنها می‌توانند سلول‌هایی را تولید کنند که از اجزای طبیعی همان بافت باشند.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ این سلول‌ها به شکل مداوم و همزمان با مصرف شدن عناصر سلولی خون، تمامی این عناصر را بازتولید می‌کنند.

- |                   |                             |
|-------------------|-----------------------------|
| 1- pluripotent    | 2- hematopoietic stem cells |
| 3- subventricular | 4- mesenchymal stem cells   |
| 5- multipotent    |                             |



شکل ۱-۲۱ جایگاه‌های سلول بنیادی در بافت‌های گوناگون. (A) سلول‌های بنیادی پوست در ناحیه برآمده فولیکول مو، در غدد سباسه، و در لایه زیرین اپی‌درم قرار دارند. (B) سلول‌های بنیادی روده کوچک در نزدیکی قاعده چین‌ها و بالای سلول‌های پانت قرار گرفته‌اند. (C) سلول‌های بنیادی کبد (سلول‌های یبزی) در کانال‌های Hering (پیکان ضخیم) قرار گرفته‌اند؛ این کانال‌ها ساختارهایی هستند که مجاری صفراوی (پیکان باریک) را به هپاتوسیت‌های پارانشیمی مرتبط می‌کنند. سلول‌های مجرای صفراوی و کانال‌های Hering در اینجا با یک رنگ ایمونوهیستوشیمیایی برای سیتوکراتین ۷ رنگ‌آمیزی شده‌اند.



شکل ۱-۲۲ تولید سلول‌های بنیادی چندین ظرفیتی القا شده (سلول‌های iPS). زن‌های ایجادکننده خواص سلول بنیادی به سلول‌هایی تمایز یافته یک بیمار عرضه می‌شوند که منجر به تولید سلول‌های بنیادینی می‌شود که می‌توانند برای تمایز به رده‌های مختلفی القا شوند.

استئوسیت‌ها (استخوان)، آدیپوسیت‌ها (چربی)، و میوسیت‌ها (عضله) تمایز یابند. از آنجایی که این سلول‌ها می‌توانند به تعداد زیادی گسترش یابند، ابزاری بالقوه برای تولید داربست استرومایی مورد نیاز بازتولید بافت به حساب می‌آیند.

### طب احیاکننده

توانایی شناسایی، جداسازی، گسترش و پیوند سلول‌های بنیادی موجب تولد شاخه جدید طب احیاکننده شده است. از لحاظ نظری، دودمان تمایز یافته ES یا سلول‌های بنیادی بالغ می‌تواند برای تکثیر [سلول‌های] بافت‌های آسیب‌دیده یا تولید اندام‌های کامل برای جایگزینی مورد استفاده قرار گیرد. به طور مشخص نکته هیجان‌انگیز چشمگیری درباره فرصت‌های درمانی برای ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده‌ای وجود دارد که این بافت‌ها ظرفیت بازتولید ذاتی محدودی دارند، مثل میوکارد بعد از یک انفارکت میوکارد یا نورون‌ها بعد از یک سکته مغزی. متأسفانه علی‌رغم توانایی رو به پیشرفت در خالص‌سازی و گسترش جمعیت‌های سلول‌های بنیادی، بیشتر شور و شوق اولیه با بروز سختی‌هایی در معرض و ادغام عملکردی سلول‌های جایگزین به داخل محل‌های آسیب، کاهش یافت.

اخیراً امکان تولید سلول‌های چندین ظرفیتی مشابه سلول‌های ES فراهم شده است که از بیماری به دست آمده‌اند که قرار است داخل بدن او کاشته شوند. برای انجام این کار تعداد

Teperino R, Lempradl A, Pospisilik JA: Bridging epigenomics and complex disease: the basics, *Cell Mol Life Sci* 70:1609, 2013. [An introductory review of the epigenetic basis for human disease.]

### Cellular Housekeeping

Andersson ER: The role of endocytosis in activating and regulating signal transduction, *Cell Mol Life Sci* 69:1755, 2011. [Overview of endocytosis with specific emphasis on its role in modulating intracellular signaling.]

Choi AM, Ryter SW, Levine B: Autophagy in human health and disease, *N Engl J Med* 368:651, 2013. [A superb review concerning the physiologic and pathophysiologic aspects of autophagy.]

English AR, Zurek N, Voeltz GK: Peripheral ER structure and function, *Curr Opin Cell Biol* 21:596, 2009. [An overview of the structural and functional organization of the endoplasmic reticulum and its relationship to other cellular organelles.]

Guillot C, Lecuit T: Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis, *Science* 340:1185, 2013. [A topical discussion about cellular interactions and the mechanical basis of tissue maintenance.]

Hetz C, Chevet E, Oakes SA: Proteostasis control by the unfolded protein response, *Nat Cell Biol* 17:829, 2015. [Mechanisms underlying endoplasmic reticulum editing and cellular homeostasis.]

Kaur J, Debnath J: Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism, *Nat Rev Mol Cell Biol* 16:461, 2015. [An excellent review of the mechanisms and consequences of cellular autophagy.]

Simons K, Sampaio JL: Membrane organization and lipid rafts, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:1, 2013. [A nice review of the general principles of membrane architecture and emphasizing domain organization.]

Wong E, Cuervo AM: Integration of clearance mechanisms: the proteasome and autophagy, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2:1, 2010. [An overview of intracellular degradation pathways, specifically focusing on the elimination of aberrant or abnormal constituents.]

### Cellular Metabolism and Mitochondrial Function

Andersen JL, Kornbluth S: The tangled circuitry of metabolism and apoptosis, *Mol Cell* 49:399, 2013. [A solid review of the interplay between cell metabolism, cell proliferation, and cell death.]

Dang CV: Links between metabolism and cancer, *Genes Dev* 26:877, 2012. [An excellent review on metabolic functions of mitochondria.]

Friedman JR, Nunnari J: Mitochondrial form and function, *Nature* 505:335, 2014. [A good overview of mitochondrial replication, and response to cellular injury.]

Tait SW, Green DR: Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond, *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:621, 2010. [A review of the role of mitochondria in cell death pathways.]

### Cellular Activation

Duronio RJ, Xiong Y: Signaling pathways that control cell proliferation, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:1, 2013. [An excellent overall review of cell signaling and proliferation.]

Morrison DK: MAP kinase pathways, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:1, 2012. [A review of mitogen-activated kinase signaling pathways.]

Perona R: Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors, *Clin Transl Oncol* 8:77, 2011. [An overview of signaling pathways with an emphasis on how these become dysregulated in malignancy.]

### Maintaining Cell Populations

Alvarado AS, Yamanaka S: Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity, *Cell* 157:110, 2014.

Fuchs E, Chen T: A matter of life and death: self-renewal in stem cells, *EMBO Rep* 14:39, 2013. [A scholarly review on the conceptual framework and experimental underpinnings of our understanding regarding stem cell renewal, using cutaneous stem cells as a paradigm.]

Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC: Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:524, 2012. [A good discussion of the epigenetic regulation of stem cell proliferation and subsequent differentiation.]

Martello G, Smith A: The nature of embryonic stem cells, *Annu Rev Cell Dev Biol* 30:647, 2014. [A good, comprehensive overview of cell plasticity and stemness.]

انگشت‌شماری ژن شناخته شده‌اند که محصولاتشان به صورت قابل ملاحظه‌ای می‌توانند سلول‌های سوماتیک (پیکری) را مجدداً برنامه‌ریزی کنند تا «بنیادی بودن» سلول‌های ES را به دست آورند. زمانی که این ژن‌ها به سلول‌های کاملاً تمایز یافته (مثل فیرو بلاست‌ها) عرضه می‌شوند، سلول‌های بنیادی چندین ظرفیتی القاشده (سلول‌های *iPS*) تولید می‌شوند (شکل ۲۲-۱)، هرچند به میزانی اندک. از آنجایی که این سلول‌ها از خود بیمار مشتق شده‌اند، دودمان تمایز یافته آنها (مثلاً سلول‌های بی ترشح‌کننده انسولین در یک بیمار مبتلا به دیابت) را می‌توان بدون ایجاد یک واکنش رد پیوند با واسطه ایمنی، به بیمار پیوند زد؛ اگر سلول‌های تمایز یافته از سلول‌های ES متعلق به دهنده دیگری به دست آمده بودند این واکنش رد پیوند رخ می‌داد.

### نتیجه‌گیری

این بررسی عناوین منتخب زیست‌شناسی سلول به عنوان پایه‌ای برای بحث‌های بصری ما درباره آسیب‌شناسی عمل می‌کند و در سرتاسر کتاب مجدداً به آنها اشاره خواهیم کرد. به هر حال دانشجویان باید به خاطر داشته باشند که این خلاصه بسیار مختصر است و اطلاعات بیشتر درباره برخی عناوین شگفت‌انگیز مطرح شده در اینجا به سادگی در کتاب‌های متعلق به زیست‌شناسی سلول و زیست‌شناسی مولکولی یافت می‌شوند.

### مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

#### Genetics and Epigenetics

Batista PJ, Chang HY: Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease, *Cell* 152:1298, 2013. [Good review regarding lncRNA biology.]

Cech TR, Steitz JA: The noncoding RNA revolution trashing old rules to forge new ones, *Cell* 157:77, 2014. [An excellent review of the roles played by noncoding RNAs.]

Hübner MR, Eckersley-Maslin MA, Spector DL: Chromatin organization and transcriptional regulation, *Curr Opin Genet Dev* 23:89, 2013. [A nice discussion of genome organization and chromatin structure-function relationships that regulate cell type-specific nuclear transcription.]

Jaroccevski M, Akbarian S: Epigenetic mechanisms in neurologic disease, *Nat Med* 18:1194, 2012. [A well-written overview of genomic organization and transcriptional regulation, with a specific focus on neurologic disease.]

Meller VH, Joshi SS, Deshpande N: Modulation of chromatin by noncoding RNA, *Annu Rev Genet* 49:673, 2015. [An excellent overview of the roles played by noncoding RNAs in nuclear organization.]

Minarovits J, Banati F, Szenthe K, et al: Epigenetic regulation, *Adv Exp Med Biol* 879:1, 2016. [A brief primer on the pathways that regulate chromatin structure and accessibility.]

Rowley MJ, Corces VG: The three-dimensional genome: principles and roles of long-distance interactions, *Curr Opin Cell Biol* 40:8, 2016. [An interesting discussion regarding the mechanisms by which three-dimensional conformations can influence nuclear transcription.]



# **CURATIVE MEDICINE**

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

**@Olumpaye99**

# آسیب سلول، مرگ سلول، و سازگاری سلول

CURATIVE MEDICINE

Telegram : >>> @khu\_medical

رئوس مطالب فصل

درآمدی بر آسیب‌شناسی، ۵۴	اتوفازی (خودخواری)، ۶۸	وقایع مشترک در آسیب سلول با علل
مروری بر پاسخ‌های سلولی به	مکانیسم‌های آسیب سلولی و مرگ	گوناگون، ۷۷
استرس و محرک‌های سمی، ۵۵	سلول، ۶۹	سازگاری سلول با استرس، ۷۸
علل آسیب سلولی، ۵۵	هیپوکسی و ایسکمی، ۷۰	هیپرتروفی، ۷۹
توالی وقایع در آسیب سلول و مرگ	آسیب ناشی از ایسکمی - خونرسانی	هیپرپلازی، ۸۱
سلول، ۵۶	مجدد، ۷۱	آتروفی، ۸۱
آسیب برگشت‌پذیر سلول، ۵۶	استرس اکسیداتیو، ۷۲	متاپلازی، ۸۲
مرگ سلول، ۵۸	آسیب سلول ناشی از توکسین‌ها، ۷۴	تجمعات داخل سلولی، ۸۳
نکروز، ۵۹	استرس شبکه اندوپلاسمی، ۷۵	آهکی شدن (کلسیفیکاسیون)
آپوپتوز، ۶۳	آسیب DNA، ۷۷	پاتولوژیک، ۸۶
سایر مسیرهای مرگ سلول، ۶۷	التهاب، ۷۷	پیری سلول، ۸۷

## درآمدی بر آسیب‌شناسی

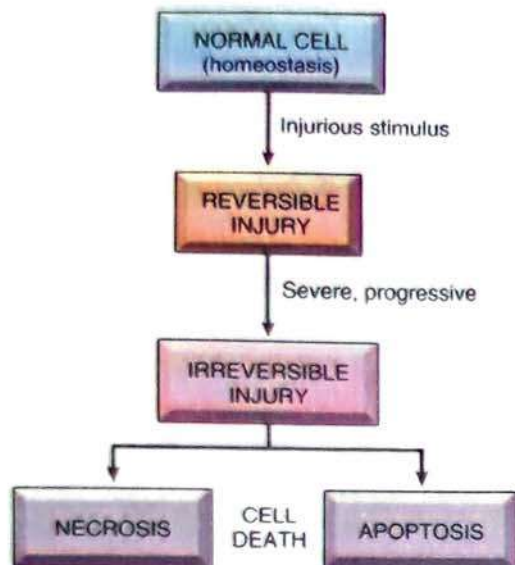
در رشته پاتولوژی (آسیب‌شناسی) علل بیماری‌ها و تغییرات مربوطه در سطوح سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها که سبب ایجاد علائم و نشانه‌های بیمار می‌گردند مورد بررسی قرار می‌گیرند. دانشجویان در طول مطالعه علم پاتولوژی و پزشکی به دو واژه مهم برخورد خواهند کرد:

- اتیولوژی به علل زمینه‌ای و عوامل تغییردهنده‌ای اشاره دارد که مسئول شروع و پیشرفت یک بیماری هستند. امروزه ثابت شده است که بسیاری از بیماری‌های شایع از جمله فشارخون بالا، دیابت و سرطان در اثر ترکیبی از عوامل ژنتیکی به ارث رسیده مستعدکننده و محرک‌های محیطی مختلف ایجاد می‌شوند. درک عوامل ژنتیکی و محیطی زمینه‌ساز بیماری‌ها هدف اصلی پزشکی نوین می‌باشد.

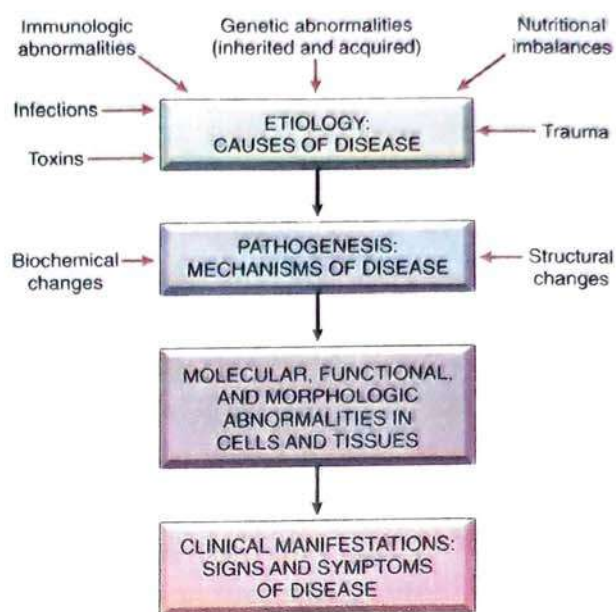
- پاتوژنز (بیماری‌زایی) به مراحل ایجاد و پیشرفت یک بیماری اطلاق می‌شود، بدین معنی که چگونه عوامل مسبب بیماری با ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی باعث بروز اختلالات عملکردی و ساختمانی ویژه هر بیماری می‌شوند. اتیولوژی علت ایجاد بیماری را توضیح می‌دهد، در حالی که پاتوژنز به چگونگی ایجاد بیماری می‌پردازد (شکل ۱-۲).

تعریف اتیولوژی و پاتوژنز بیماری نه تنها برای درک بیماری الزامی است بلکه بنیانی جهت یافتن درمان‌های منطقی و اقدامات پیشگیرانه مؤثر می‌باشد. بدین ترتیب علم پاتولوژی بنیان علمی پزشکی را فراهم می‌آورد.

پاتولوژیست‌ها تغییرات موجود در ظاهر ماکروسکوپی و میکروسکوپی (ریخت‌شناسی) سلول‌ها و بافت‌ها و تغییرات بیوشیمیایی مایعات بدن (نظیر خون و ادرار) را به منظور



شکل ۲-۲ توالی آسیب سلولی برگشت‌پذیر و مرگ سلول. نکروز و آپوپتوز دو مسیر اصلی مرگ سلول هستند و با جزئیات بیشتر در ادامه مطلب مورد بحث قرار می‌گیرند.



شکل ۲-۱ مراحل تکامل یک بیماری. تنها علل اصلی منتخب (اتیولوژی‌ها) نشان داده شده‌اند.

در صورتی که فشار وارد بر سلول فراتر از توانایی سازگاری سلول باشد یا فشار وارد شده از خارج سلول فی‌نفسه مضر باشد، سلول دچار آسیب می‌شود (شکل ۲-۲). آسیب سلولی تا یک حد مشخص، قابل برگشت است و سلول توانایی بازگشت به وضعیت پایدار اولیه را دارد؛ اما اگر، استرس دایمی، شدید یا ناگهانی باشد، سلول دچار آسیب غیرقابل برگشت شده و درنهایت می‌میرد. مرگ سلول یکی از مهم‌ترین وقایع سیربیماری در تمام بافت‌ها و اعضا بوده و مرگ سلول علل متنوعی دارد، ازجمله ایسکمی (فقدان جریان خون‌رسانی)، عفونت‌ها، سموم، و واکنش‌های ایمنی. همچنین مرگ سلول یک روند طبیعی و ضروری در تشکیل بافت‌های جنین، تکامل اعضا، و حفظ همئوستاز می‌باشد.

از آنجایی که آسیب به سلول‌ها اساس همه بیماری‌ها است، ما در این فصل ابتدا علل، مکانیسم‌ها، و نتایج اشکال گوناگون آسیب حاد سلول ازجمله آسیب برگشت‌پذیر و مرگ سلول را مورد بحث قرار می‌دهیم. سپس به بررسی سازگاری‌های سلولی نسبت به استرس می‌پردازیم و بحث را با بررسی دو فرآیند دیگر که سلول‌ها و بافت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند به پایان می‌بریم: رسوب مواد غیرطبیعی و پیری سلول.

### علل آسیب سلولی

عللی که باعث ایجاد آسیب سلولی می‌شوند از ترومای واضح فیزیکی مثلاً در اثر تصادف یا وسیله نقلیه موتوری تا وجود یک

پایه‌ریزی تشخیص بیماری و راهنمای درمان بیماری شناسایی می‌کنند. پاتولوژیست‌ها به منظور درک تغییرات به وجود آمده در بیوشیمی، ساختمان و عملکرد سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای بدن در پاسخ به آسیب، از طیفی از تکنیک‌های مورفولوژیک، مولکولی، و سایر روش‌ها استفاده می‌کنند. در این فصل کار خود را با بحث پیرامون ناهنجاری‌های سلولی القا شده به وسیله طیفی از استرس‌ها و اختلالات داخلی (مثلاً ژنتیک) و خارجی (مثلاً محیطی) آغاز می‌کنیم.

### مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرک‌های سمی

سلول‌ها فعالانه با محیط پیرامون خود برهم‌کنش می‌کنند و به‌طور ثابت در پاسخ به تغییر نیازها و فشارهای وارده از محیط خارج سلولی ساختمان و عملکرد خود را تعدیل می‌کنند. سلول‌ها سعی دارند محیط داخل سلولی خود را در یک محدوده نسبتاً باریک از متغیرهای فیزیولوژیک حفظ کنند؛ به عبارت دیگر، سلول همئوستاز طبیعی خود را حفظ می‌کند. هنگامی که سلول با استرس‌های فیزیولوژیک (مثل بار کاری افزایش یافته در قلب) یا محرک‌های بالقوه آسیب‌زا (مثل محرومیت از مواد مغذی) برخورد می‌کند، می‌تواند با ایجاد یک وضعیت ثابت‌دار جدید خود را سازگار کرده و با حفظ عملکرد خود به حیات خود ادامه دهد.

خطاهای مادرزادی متابولیسم، یا تجمع DNA یا پروتئین‌های آسیب‌دیده که هر دوی آنها اگر فراتر از قدرت ترمیم سلول باشند باعث مرگ سلول می‌شوند.

**عدم تعادل‌های تغذیه‌ای.** کمبود پروتئین - کالری در میان جوامع فقیر یک علت اصلی آسیب سلولی باقی مانده است، و کمبود ویتامین‌های خاص حتی در جوامع صنعتی گه استانداردهای زندگی بالایی دارند، ناشایع نیست (فصل ۸). از قضا، دریافت بش از حد مواد غذایی (پرخوری) ممکن است منجر به چاقی شود و نیز یک عامل زمینه‌ساز مهم در بسیاری از بیماری‌ها مانند دیابت شیرین نوع ۲ و آترواسکلروز می‌باشد.

**عوامل جسمانی.** تروما، دمای بسیار بالا یا پایین، پرتوتابی، شوک الکتریکی، و تغییرات ناگهانی فشار جو همگی تأثیرات گسترده‌ای روی سلول‌ها دارند (فصل ۸).

پیری. روند پیر شدن سلول منجر به کاهش قدرت پاسخ‌دهی سلول به استرس و در نهایت مرگ سلول‌ها و ارگانیزم‌ها می‌شوند. مکانیسم‌های اختصاصی زمینه‌ساز پیر شدن سلول در پایان این فصل به‌طور جداگانه بررسی خواهند شد.

با این مقدمه، به بحث پیرامون پیشرفت و تظاهرات مورفولوژیک آسیب سلول می‌پردازیم و در ادامه به بررسی مکانیسم‌های بیوشیمیایی در آسیب ناشی از محرک‌های سمی گوناگون خواهیم پرداخت.

## توالی وقایع در آسیب سلول و مرگ سلول

اگرچه محرک‌های آسیب‌رسان مختلف از طریق مکانیسم‌های بیوشیمیایی گوناگونی به سلول‌ها آسیب می‌رسانند، اما همگی تمایل دارند تا موجب القای یک توالی کلیشه‌ای از تغییرات مورفولوژیک و ساختاری در بیشتر انواع سلول‌ها بشوند.

### آسیب برگشت‌پذیر سلول

آسیب برگشت‌پذیر مرحله‌ای از آسیب سلول است که در آن عملکرد و مورفولوژی آشفته شده سلول آسیب‌دیده در صورت حذف محرک آسیب‌رسان می‌تواند به حالت طبیعی بازگردد (شکل ۲-۳). در آسیب قابل‌برگشت معمولاً سلول‌ها و اندامک‌های درون سلولی متورم می‌شوند؛ این تورم به دلیل ورود آب به آنها در نتیجه نارسایی پمپ‌های یونی وابسته به انرژی در غشای پلاسمایی رخ می‌دهد و منجر به ناتوانی سلول‌ها و اندامک‌های درون سلولی در حفظ هومئوستاز یونی و مایعات خود می‌گردد. در برخی از شکل‌های آسیب، اندامک‌ها و لیپیدهای تخریب شده ممکن است در داخل سلول‌های آسیب‌دیده تجمع یابند.

نقص ژنی منفرد که سبب بروز نقص آنزیمی زمینه‌ساز یک بیماری متابولیکی اختصاصی می‌شود، متفاوت است. اکثر محرک‌های آسیب‌رسان را می‌توان به صورت دسته‌های زیر دسته‌بندی نمود.

**هیپوکسی و ایسکمی.** هیپوکسی که به کمبود اکسیژن اشاره دارد و ایسکمی که به معنی کاهش خون‌رسانی است، از شایع‌ترین علل آسیب سلول هستند. هردو موجب محرومیت بافت‌ها از اکسیژن می‌شوند و ایسکمی علاوه‌براین موجب کمبود مواد مغذی ضروری و تولید متابولیت‌های سمی می‌گردد. ایسکمی ناشی از انسداد شریانی شایع‌ترین علت هیپوکسی است، اما کمبود اکسیژن در اثر اکسیژناسیون ناکافی خون نیز ایجاد می‌شود؛ مثلاً در طیفی از بیماری‌های مؤثر بر ریه یا کاهش ظرفیت حمل اکسیژن خون در آنمی با هر علتی یا مسمومیت با CO.

**سموم (توکسین‌ها).** مواد بالقوه سمی روزانه در محیط پخش می‌شوند؛ این مواد عبارتند از: آلودگی‌های هوا، حشره‌کش‌ها، مونوکسید کربن (CO)، آزبست، دود سیگار، اتانول، و داروها. بسیاری از داروها در دوزهای درمانی می‌توانند آسیب سلولی یا بافتی ایجاد کنند؛ این امر در بیماران حساس یا در بسیاری از افرادی که دارو را بیش از اندازه یا به شکلی نامناسب مصرف می‌کنند رخ می‌دهد (فصل ۷). حتی مواد بی‌خطری مانند گلوکز، نمک، آب، و اکسیژن نیز می‌توانند سمی باشند.

**عوامل عفونی.** همه انواع پاتوژن‌های بیماری‌زا شامل ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها، و تک‌یاخته‌ها می‌توانند به سلول‌ها آسیب برسانند. مکانیسم‌های آسیب سلولی ایجاد شده به وسیله این عوامل گوناگون در فصل ۹ بحث شده‌اند.

**واکنش‌های ایمنولوژیک.** اگر چه سیستم ایمنی به عنوان دفاع بدن در برابر میکروب‌های پاتوژن عمل می‌کند، ولی خود واکنش ایمنی نیز ممکن است باعث آسیب سلولی و بافتی شود. نمونه‌های آن عبارتند از: واکنش‌های خودایمنی علیه بافت‌های خودی و واکنش‌های آلرژیک علیه مواد موجود در محیط و پاسخ‌های ایمنی بیش از حد یا مزمن به میکروب‌ها (فصل ۵). در تمام این موقعیت‌ها، پاسخ‌های ایمنی موجب بروز واکنش‌های التهابی می‌شوند که اغلب علت آسیب وارده به سلول‌ها و بافت‌ها هستند.

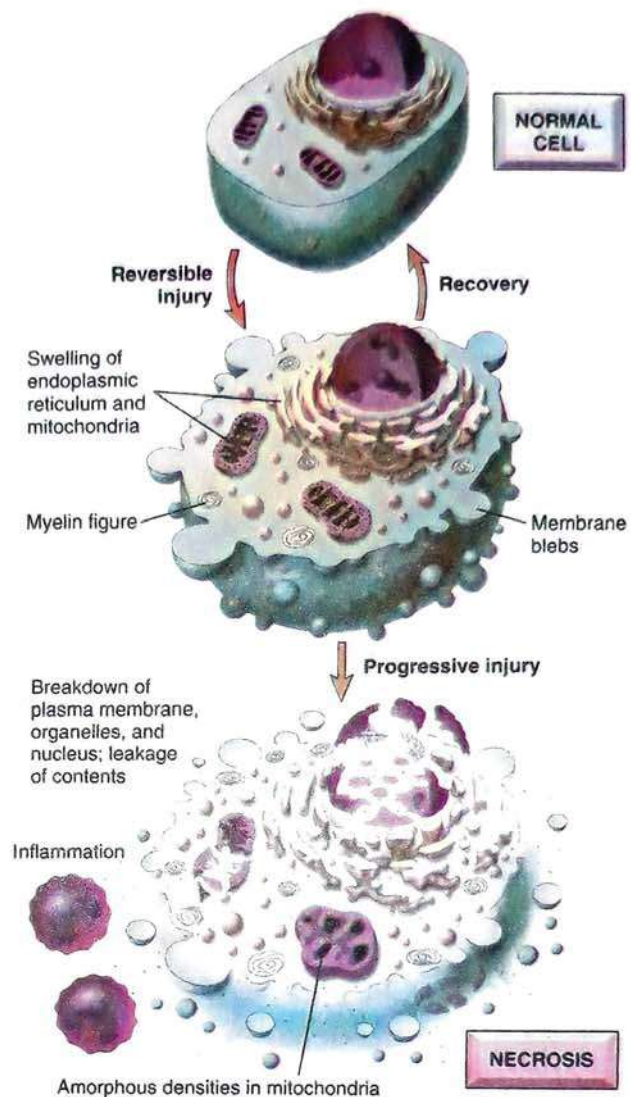
**نقایص ژنتیکی.** نقایص ژنتیکی ممکن است منجر به تغییرات پاتولوژیک واضحی از قبیل نقص عضوهای مادرزادی شوند، مانند آنچه در سندرم داون دیده می‌شود، یا منجر به تغییراتی ظریف و کوچک مانند جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در هموگلوبین S در کم‌خونی سلول داسی شکل گردند (فصل ۷). نقایص ژنتیکی ممکن است به دلیل کمبود پروتئین‌های عملکردی باعث آسیب سلولی شوند، نظیر کمبود آنزیم‌ها در

میکروسکوپ نوری مشکل است و ممکن است در سطح یک اندام بهتر نمایان باشد. هنگامی که تمام سلول‌های یک عضو گرفتار باشند، رنگ‌پریدگی (در نتیجه فشار وارده به مویرگ‌ها)، افزایش قوام و افزایش وزن عضو دیده می‌شود. از درجه میکروسکوپ، واکوئل‌های شفاف کوچکی را در سیتوپلاسم می‌توان مشاهده کرد، این واکوئل‌ها، تکه‌های متسع یا کنده شده شبکه اندوپلاسمیک هستند. این الگوی آسیب غیرکننده را گاهی تغییر هیدروپیک<sup>۱</sup> یا استحاله توأم با حباب‌دار شدن<sup>۲</sup> می‌نامند.

• تغییر چربی با ظهور واکوئل‌های چربی حاوی تری‌گلیسرید در سیتوپلاسم آشکار می‌شود. این تغییر اساساً در اندام‌هایی مشاهده می‌شود که در متابولیسم چربی شرکت دارند (نظیر کبد). در فصل ۱۶ بیش‌تر مورد بحث قرار گرفته است.

سیتوپلاسم سلول‌های آسیب‌دیده همچنین ممکن است قرمزتر (ائوزینوفیلیک) بشوند؛ تغییری که با پیشرفت به سمت نکروز (در ادامه توضیح داده شده است) نمایان‌تر می‌گردد. سایر تغییرات درون‌سلولی مرتبط با آسیب سلول (شکل ۲-۳) عبارتند از: (۱) تغییرات غشای پلاسمایی نظیر حباب‌دار شدن، صاف شدن یا تخریب میکروویلی‌ها، و گسستگی اتصالات بین‌سلولی؛ (۲) تغییرات میتوکندریایی نظیر تورم و ظهور ذرات متراکم و بی‌شکل غنی از فسفولیپید؛ (۳) اتساع شبکه اندوپلاسمیک توأم با کنده شدن ریبوزوم‌ها و تجزیه پلی‌زوم‌ها؛ و (۴) تغییرات هسته‌ای به صورت انبوه شدن کروماتین. در سیتوپلاسم ممکن است توده‌های فسفولیپیدی به نام اجسام میلین دیده شوند که از غشاهای سلولی آسیب دیده مشتق می‌شوند.

در برخی شرایط محرک‌های بالقوه آسیب‌رسان سبب ایجاد تغییرات اختصاصی در اندامک‌های سلولی نظیر ER می‌شوند. شبکه اندوپلاسمیک صاف در متابولیسم مواد شیمیایی مختلف نقش دارد و سلول‌هایی که در معرض این مواد شیمیایی قرار می‌گیرند به عنوان یک پاسخ تطبیقی که می‌تواند عواقب عملکردی مهمی داشته باشد دچار هاپیرتروفی ER می‌شوند. به‌طور مثال، بسیاری از داروها از جمله باریتورات‌ها (که در گذشته به شکل شایعی به عنوان آرام‌بخش مورد استفاده قرار می‌گرفتند



شکل ۲-۳ آسیب برگشت‌پذیر سلول و نکروز. تغییرات سلولی اصلی که مشخصه آسیب برگشت‌پذیر سلول و نکروز هستند نشان داده شده‌اند. طبق قرارداد این گونه در نظر گرفته شده است که اگر محرک آسیب‌رسان حذف نشود، آسیب برگشت‌پذیر به نکروز تبدیل می‌شود و به اوج خود می‌رسد.

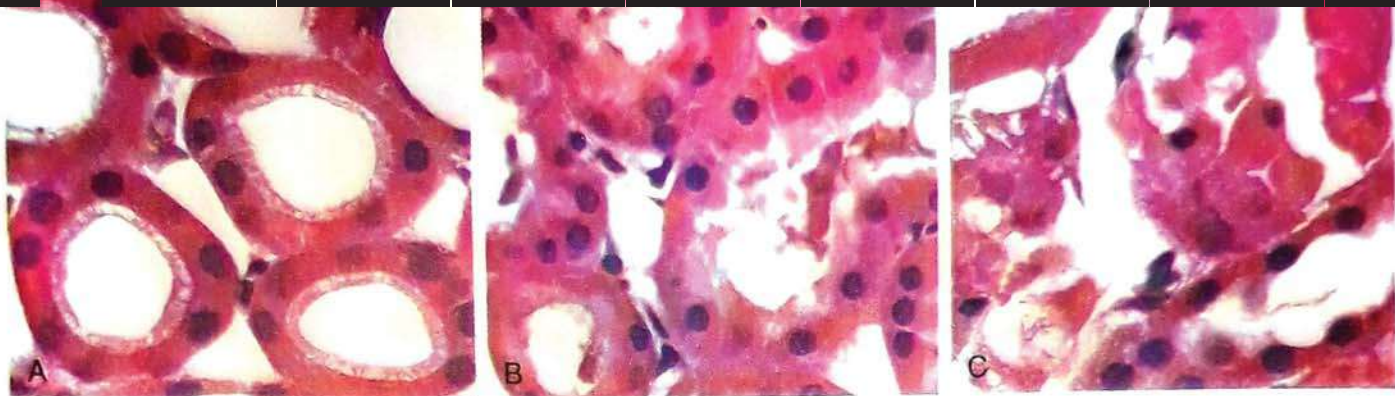
### ریخت‌شناسی

دو الگوی ریخت‌شناختی اصلی مربوط به آسیب قابل‌برگشت سلول عبارتند از: تورم سلولی و تغییر چربی.

• تورم سلولی (شکل ۲-۴B)، معمولاً در آسیب سلولی مرتبط با افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی دیده می‌شود. شناسایی این تغییر ریخت‌شناسی از طریق

1- hydropic change

2- vacuolar degeneration



شکل ۲-۴ تغییرات مورفولوژیک آسیب قابل برگشت و غیرقابل برگشت سلول (نکروز). A. توپولهای طبیعی کلیه با سلولهای اپی تلیال زنده. B. مراحل اولیه (قابل برگشت) آسیب ایسکمیک به صورت ظهور حبابهایی در سطح سلولها، افزایش اتوزینوفیلی سیتوپلاسم، و گهگاه تورم سلولها. C. آسیب نکروتیک (غیرقابل برگشت) سلولهای اپی تلیال، به صورت محو شدن هستهها و تکه تکه شدن سلولها و نشت محتویات آنها.

و هنوز به عنوان درمان برخی از اشکال صرع مورد استفاده قرار می گیرند) توسط سیستم اکسیداز چند عملکردی سیتوکروم P-450 در شبکه اندوپلاسمیک صاف کبد متابولیزه می شوند. استفاده درازمدت از باریتوراتها سبب ایجاد تحمل می شود به گونه ای که برای دستیابی به همان اثر نیاز به مصرف دوزهای بالاتری از دارو می باشد. علت این امر افزایش حجم (هایپرتروفی) ER صاف هیاتوسیتها و به دنبال آن افزایش فعالیت آنزیمی P-450 می باشد. با وجود اینکه تغییرات وابسته به P-450 اغلب 'سمزداد' تلقی می شوند، اما بسیاری از ترکیبات پس از این فرایند سمی تر می شوند. مثال این امر تتراکلرید کربن ( $CCl_4$ ) است که در ادامه مورد بحث قرار می گیرد. سلولهایی که به یک نوع دارو عادت پیدا کرده اند، ظرفیت بیشتری جهت متابولیزه کردن ترکیبات دیگر توسط همان سیستم آنزیمی دارند. بدین ترتیب، در صورتی که بیمارانی که جهت درمان صرع فنوباریتال مصرف می کنند میزان دریافت الکل خود را افزایش دهند، ممکن است دچار کاهش سطح خونی داروی ضد تشنج به زیر سطح درمانی شوند. علت این امر القای شبکه اندوپلاسمیک صاف در پاسخ به الکل است.

در صورتی که آسیب پایدار بماند یا بیش از قدرت ترمیم سلول باشد، سلول به «نقطه بدون بازگشت»<sup>۱</sup> می رسد که مرگ سلول را در پی دارد. ارتباط بالینی این پرسش بدیهی و آشکار می باشد؛ اگر تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی پیش بینی کننده مرگ سلول شناسایی شوند، امکان طراحی راهبردهایی برای جلوگیری کردن از تبدیل شدن آسیب قابل برگشت به آسیب

غیرقابل برگشت سلول فراهم می شود. اگر چه هیچگونه الگوی بیوشیمیایی یا مورفولوژیک به طور قطع نشان دهنده برگشتناپذیری نیست، اما سه پدیده همیشه برگشتناپذیر تلقی می شوند: عدم توانایی در بازگرداندن اختلال کارکرد میتوکندری (فقدان فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید ATP) حتی پس از برطرف شدن آسیب اولیه، ازدست رفتن ساختار و عملکردهای غشای پلاسمایی و غشاهای درون سلولی، و ازدست رفتن تمامیت ساختاری DNA و کروماتین. همانگونه که در ادامه با جزئیات بیشتری بیان خواهد شد، آسیب غشای لیزوزوم منجر به تخریب آنزیمی سلول آسیب دیده که مشخصه نکروز است می شود.

### مرگ سلول

هنگامی که سلولها آسیب می بینند، با مکانیسمهای مختلفی که به ماهیت و شدت آسیب بستگی دارند، می میرند:

- آشفته گیهای شدید مانند نبود اکسیژن و ذخیره غذایی و عملکرد سموم، منجر به شکلی سریع و غیرقابل کنترل از مرگ می شوند که مرگ «ناگهانی» سلول نامیده می شود. تظاهر ریخت شناسی مرگ ناگهانی سلول نکروز نام دارد (در یونانی نکروز به معنی مرگ است) (جدول ۱-۲). نکروز مسیر اصلی مرگ سلول در بسیاری از آسیبهای شایع مانند آسیبهای ناشی از ایسکمی، تماس با سموم، عفونت های

ویژگی	نکروز	آپوپتوز
اندازه سلول	بزرگ شده (متورم)	کاهش یافته (چروکیده)
هسته	پیکنوزیس ← کاریورکسیز ← کاریولیز	تکه تکه شدن هسته به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم
غشای پلاسمایی	آسیب دیده	دست نخورده؛ تغییر در ساختمان غشا، به ویژه از نظر جهت گیری چربی ها
محتویات سلول	هضم آنزیمی؛ ممکن است به خارج از سلول نشت کنند	دست نخورده؛ ممکن است به صورت اجسام آپپتوتیک از سلول جدا شوند
التهاب مجاور	شایع	وجود ندارد
نقش فیزیولوژیک یا پاتولوژیک	همیشه پاتولوژیک (در نهایت منجر به آسیب غیرقابل برگشت سلول می شود)	اغلب فیزیولوژیک، وسیله ای برای حذف سلول های ناخواسته؛ ممکن است پس از برخی اشکال آسیب سلولی پاتولوژیک باشد، به ویژه آسیب DNA و پروتئین.

و موجب به پیش رفتن پاکسازی قطعات سلول های مرده بدون برانگیختگی واکنش التهابی می شود. این شکل از خودکشی «پاک» سلول در شرایط پاتولوژیک و هنگامی که DNA یا پروتئین های سلول به شکلی غیرقابل ترمیم آسیب دیده اند یا سلول از پیام های ضروری برای بقا محروم شده است رخ می دهد. اما برخلاف نکروز که همواره حاکی از یک فرآیند پاتولوژیک است، آپوپتوز در بافت های سالم نیز رخ می دهد. آپوپتوز موجب حذف سلول های ناخواسته در طی تکامل طبیعی و حفظ تعداد پایدار سلول ها می شود و بنابراین ضرورتاً همراه با آسیب پاتولوژیک سلول نمی باشد. این انواع مرگ فیزیولوژیک سلول، مرگ برنامه ریزی شده سلول نیز نامیده می شوند.

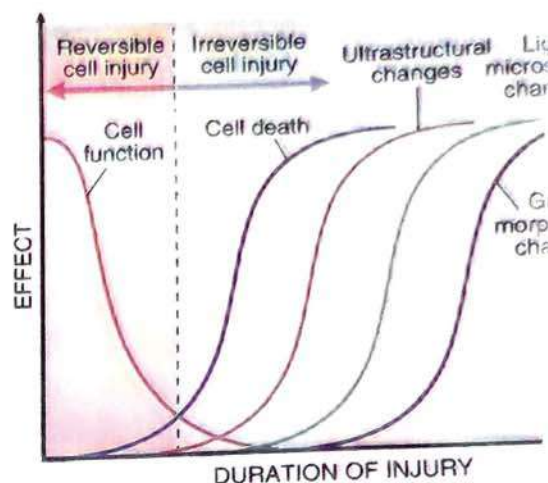
توجه به این نکته مهم است که عملکرد سلولی ممکن است بسیار پیش از آن که مرگ سلولی رخ دهد، ازدست رفته باشد و تغییرات ریخت شناسی آسیب (یا مرگ) سلول مدت زمانی طولانی بعد از ازدست رفتن عملکرد و حیات سلول نمایان شوند (شکل ۵-۲). به عنوان نمونه سلول های میوکاردا ۱ تا ۲ دقیقه پس از ایسکمی، توانایی منقبض شدن را از دست می دهند، گرچه تا ۲۰ الی ۳۰ دقیقه پس از شروع ایسکمی همچنان زنده هستند. تغییرات مربوط به مرگ سلول های میوکاردا پس از ۲ تا ۳ ساعت در میکروسکوپ الکترونی و پس از ۶ الی ۱۲ ساعت در میکروسکوپ نوری ظاهر می گردد.

### نکروز

نکروز نوعی از مرگ سلول است که طی آن یکپارچگی غشای سلول از بین می رود و با نشت محتویات سلول، بلافاصله سلول

گوناگون، و تروما می باشد. به طور سنتی نکروز به عنوان نتیجه نهایی و غیرقابل اجتناب یک آسیب شدید در نظر گرفته می شود که فراتر از [قدرت سلول] در برطرف کردن آن است و توسط مکانیسم های بیوشیمیایی یا پیام های اختصاصی تنظیم نمی شود؛ به بیانی دیگر، به دلیل اینکه آسیب وارده بسیار شدیدتر از آن است که قابل ترمیم باشد و بسیاری از اجزای سلولی به سادگی از کار می افتند یا از هم گسیخته می شوند، نکروز به صورت ناگهانی رخ می دهد. در مقابل زمانی که آسیب شدت کمتری دارد، یا زمانی که در طی فرآیندهای طبیعی نیاز است تا سلول ها حذف شوند، سلول ها مجموعه ای دقیق از مسیرهای مولکولی را فعال می کنند که با مرگ به اوج خود می رسند. از آنجایی که این نوع از مرگ سلول می تواند به وسیله مواد درمانی یا جهش های ژنتیکی دستکاری شود، مرگ «تنظیم شده» سلول نامیده می شود. تظاهر ریخت شناسی بیشتر انواع مرگ تنظیم شده سلول به صورت آپوپتوز است (جدول ۱-۲ را ببینید). در برخی موارد مرگ تنظیم شده سلول جنبه هایی از نکروز و آپوپتوز را همزمان نشان می دهد و در این موارد نکروپتوز نامیده می شود. کشف این اشکال مرگ سلول که پیش از این ناشناخته بودند و توسط ژن ها و مسیرهای پیام رسانی قابل شناسایی تنظیم شده بودند، نشان داد که مرگ سلول می تواند یک فرآیند کنترل شده باشد. ایده مرگ سلولی تنظیم شده همچنین این امکان را فراهم کرد که بتوان مسیرهای مولکولی خاصی به شکل درمانی هدف گذاری کرد تا مانع از دست رفتن سلول ها در شرایط پاتولوژیک شود. آپوپتوز فرآیندی است که سلول های دارای طیفی از اختلالات داخلی را حذف می کند

تک تک علل نکروز سلول را بررسی می‌کنیم مورد بحث قرار می‌گیرند.



ارتباط بین عملکرد سلول، مرگ سلول، و تغییرات آسیب سلولی. توجه کنید که سلول‌ها ممکن است پس از سلولی به سرعت عملکرد خود را از دست دهند، گرچه ستمند و آسیب بالقوه قابل برگشت است؛ با طولانی شدن سلولی در نهایت آسیب غیرقابل برگشت و مرگ سلولی. همچنین توجه کنید که مرگ سلولی به طور مشخص قبل از اختاری، میکروسکوپ نوری، و تغییرات مورفولوژیک در ظاهر سلول ایجاد می‌شود.

ود (شکل ۲-۳). محتویات سلولی نشت کرده از مرده در طی نکروز اغلب سبب بروز یک واکنش میزبان به نام التهاب می‌شوند که جهت حذف مرده و آغاز فرآیند ترمیم رخ می‌دهد (فصل ۳). که سبب تجزیه سلول می‌شوند ممکن است از خود سلول و یا از لیزوزوم‌های لوکوسیت‌هایی که به ی از واکنش التهابی نسبت به سلول‌های مرده به فراخوانده شده‌اند منشأ گیرند. نکروز اغلب نقطه یب قابل برگشت سلولی است که قابل اصلاح

سم‌های بیوشیمیایی نکروز براساس محرک‌های گوناگون، فرق می‌کنند. این مکانیسم‌ها عبارتند از: تولید انرژی به شکل ATP به دلیل کاهش ذخیره آسیب میتوکندریایی؛ آسیب به غشاهای سلولی ی پلاسمایی و غشاهای لیزوزومی که منجر به نشت سلولی شامل آنزیم‌ها می‌گردد؛ آسیب برگشت‌ناپذیر به تتین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک سلولی که ممکن است نه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) ایجاد شود؛ و سایر مکانیسم‌های بیوشیمیایی در ادامه و هنگامی که

## ریخت‌شناسی

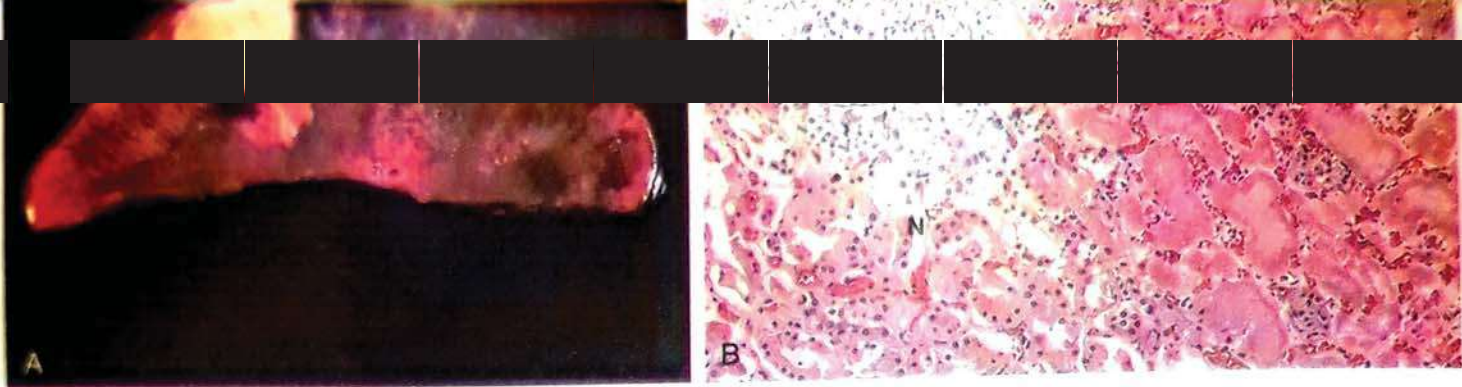
نکروز با تغییرات سیتوپلاسم و هسته سلول‌های آسیب دیده مشخص می‌شود (شکل‌های ۲-۳ و ۲-۴).

- تغییرات سیتوپلاسمی. در سلول‌های نکروتیک ائوزینوفیلی زیادی دیده می‌شود (رنگ آمیزی قرمز رنگ با رنگ ائوزین - حرف E در رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین [H&E]) که تا حدی ناشی از افزایش اتصال ائوزین به پروتئین‌های سیتوپلاسمی دنا توره و تا حدی ناشی از کاهش بازوفیلی که به طور طبیعی به دلیل ریبونوکلیک اسید (RNA) سیتوپلاسم است (بازوفیلی رنگ آمیزی آبی رنگ با رنگ هماتوکسیلین است - حرف H در "H&E") می‌باشد. سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های زنده ظاهر شیشه‌ای و یکنواخت‌تری دارند که عمدتاً به دلیل از بین رفتن ذرات کم‌رنگ‌تر گلیکوژن است. اجسام میلینی در سلول‌های نکروتیک در مقایسه با سلول‌های مبتلا به آسیب برگشت‌پذیر برجسته‌تر می‌باشند. هنگامی که آنزیم‌ها اندامک‌های سیتوپلاسمی را هضم کردند، سیتوپلاسم واکوئل‌دار شده و نمای "بیدخورده" پیدا می‌کند. زیر میکروسکوپ الکترونی غشای پلاسمایی و غشای اندامک‌های سلول‌ها منقطع می‌باشد، اتساع قابل توجه میتوکندری همراه با نمایان شدن تراکم‌های بزرگ بی‌شکل، اختلال در لیزوزوم‌ها و اشکال میلینی داخل سیتوپلاسمی دیده می‌شود.

- تغییرات هسته‌ای. تغییرات هسته‌ای یکی از سه الگوی زیر را به خود می‌گیرند که همگی ناشی از شکست DNA و کروماتین می‌باشند. پیکنوز با چروکیده شدن هسته‌ای و افزایش بازوفیلی مشخص می‌گردد؛ DNA به شکل یک توده چروکیده تیره متراکم می‌شود. هسته پیکنوتیک می‌تواند قطعه‌قطعه شود؛ این تغییر کاریورکسیس<sup>۱</sup> نام دارد. در نهایت هسته ممکن است تحت کاریولیز<sup>۲</sup> قرار بگیرد که در آن به دلیل هضم DNA توسط فعالیت دئوکسی ریبونوکلیاز (DNase) بازوفیلی از بین می‌رود. هسته سلول مرده طی ۱ تا ۲ روز ممکن است کاملاً از بین برود.

2- karyolysis

1- karyorrhexis



**شکل ۲-۶** نکروز انعقادی. (A) انفارکتوس گوه‌ای شکل کلیه (زرد) همراه با حفظ ساختمان کلی کلیه. (B) نمای میکروسکوپی یک لپه انفارکتوس، همراه با کلیه طبیعی (N) و سلول‌های نکروزه منطقه دچار انفارکتوس (I). سلول‌های نکروزه ساختمان کلی خود را علیرغم محو شدن هسته‌ها و حضور ارتشاح التهابی حفظ نموده‌اند (تشخیص آنها از یکدیگر با این درجه از بزرگنمایی مشکل است).

### ریخت‌شناسی

بیشتر انواع نکروز که در اینجا شرح داده شده‌اند نمای گراس مجزایی دارند؛ اما نکروز فیبرینوئید یک استثنا است و تنها با آزمایش بافت‌شناسی قابل تشخیص است.

- نکروز انعقادی<sup>۱</sup> نوعی نکروز است که در آن با اینکه سلول‌های بافت مرده‌اند اما طرح ساختمانی اصلی بافت، حداقل برای چند روز باقی می‌ماند (شکل ۲-۶). در این نوع نکروز، بافت دچار نکروز، قوام خود را حفظ می‌کند. احتمالاً به این دلیل که آسیب نه تنها باعث تغییر ماهیت پروتئین‌های ساختمانی بلکه باعث تغییر ماهیت آنزیم‌ها نیز می‌شود و در نتیجه پروتئولیز سلول‌های مرده مهار می‌گردد. در نتیجه، سلول‌های اتوزینوفیلیک بدون هسته تا چند روز الی چند هفته پابرجا می‌مانند. لکوسیت‌ها به محل نکروز فراخوانده می‌شوند و در نهایت سلول‌های مرده به وسیله عملکرد آنزیم‌های لیزوزومی لکوسیت‌ها هضم می‌شوند. سپس بقایای سلولی به وسیله فاگوسیتوز که در ابتدا توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها صورت می‌گیرد، حذف می‌شوند. نکروز انعقادی مشخصه مناطق انفارکتوس یافته (مناطق دچار نکروز ایسکمیک) اعضای نوپر به غیر از مغز می‌باشد.

- سرنوشت سلول‌های نکروتیک. سلول‌های نکروتیک ممکن است برای مدت زمان کوتاهی باقی بمانند و یا توسط آنزیم‌ها هضم شده و از بین بروند. سلول‌های مرده توسط اجسام میلینی جایگزین می‌شوند که یا توسط سایر سلول‌ها فاگوسیت شده و یا بیشتر تجزیه می‌شوند و به اسیدهای چرب تبدیل می‌گردند. این اسیدهای چرب به نمک‌های کلسیمی متصل می‌گردند که می‌تواند در نهایت سبب کلسیفیه شدن سلول‌های مرده گردد.

### الگوهای مورفولوژیک نکروز بافتی

در شرایط دشوار پاتولوژیک، نواحی وسیعی از یک بافت یا حتی تمامی اندام‌ها ممکن است دچار نکروز شوند. این اتفاق ممکن است در همراهی با ایسکمی قابل ملاحظه، عفونت‌ها، و برخی واکنش‌های التهابی رخ دهد. چندین الگوی جداگانه پاتولوژیک از نکروز بافتی وجود دارد که ممکن است نشانه‌های اتیولوژیک (سبب‌شناختی) را فراهم کنند. اگرچه اصطلاحی که در مورد توصیف الگوهای مذکور به کار برده می‌شود منعکس‌کننده مکانیسم‌های زمینه‌ای آنها نیستند، ولی هنوز اغلب استفاده شده و مفاهیم ضمنی آنها توسط پاتولوژیست‌ها و متخصصین بالینی استفاده می‌شوند.



شکل ۷-۲ نکروز میعانی. یک انفارکتوس مغزی که حل شدن بافت را نشان می‌دهد.

پری‌توتن ایجاد می‌شود. این فرآیند منجر به یک فوریت خطرناک شکمی به نام پانکراتیت حاد (فصل ۱۷) می‌گردد. در این اختلال، آنزیم‌های پانکراسی که از سلول‌های آسینی و مجاری آن آزاد می‌شوند، غشای سلول‌های چربی پری‌توتن را حل کرده و لیپازها استرهای تری‌گلیسیرید موجود در سلول‌های چربی را هیدرولیز می‌کند. ترکیب اسیدهای چرب آزاد شده با کلسیم باعث ایجاد مناطق با ظاهر سفید گچی می‌گردد (صابونی شدن چربی‌ها) که جراح یا پاتولوژیست را قادر می‌سازد که این بیماری را تشخیص دهند (شکل ۹-۲). از لحاظ بافت‌شناسی، کانون نکروز شامل سلول‌های چربی نکروز شده با حدود مبهم همراه با رسوبات کلسیمی بازوفیلی است که توسط یک واکنش التهابی احاطه شده است.

• نکروز فیبرینوئید<sup>۷</sup> شکل خاصی از نکروز است که معمولاً در واکنش‌های ایمنی دیده می‌شود که در آنها کمپلکس‌های آنتی‌ژن و آنتی‌بادی در جدار عروق خونی رسوب می‌کنند؛ اما ممکن است در هیپرتانسیون شدید نیز رخ دهد. رسوب این «کمپلکس‌های ایمنی» و پروتئین‌های پلاسمایی که به داخل دیواره عروق

نکروز میعانی<sup>۱</sup> مشخصه عفونت‌های موضعی باکتریایی یا گاهی عفونت‌های قارچی است زیرا میکروب‌ها سبب تحریک تجمع سریع سلول‌های التهابی شده و آنزیم‌های گلبول‌های سفید سبب هضم (میعانی شدن) بافت می‌گردند. به دلایل نامشخص، مرگ سلول‌های سیستم عصبی مرکزی در اثر هیپوکسی منجر به نکروز میعانی می‌شود (شکل ۷-۲). بیماریزی این فرایند هر چه که باشد، در نکروز میعانی کل سلول‌های مرده هضم شده و باعث تبدیل بافت به یک توده مایع دارای ویسکوزیته می‌شود که در نهایت به وسیله فاگوسیت‌ها برداشته می‌شود. اگر این روند توسط التهاب حاد شروع شده باشد (مثلاً در یک عفونت باکتریایی)، ماده حاصله اغلب زرد کرمی بوده و چرک<sup>۲</sup> نامیده می‌شود (فصل ۳).

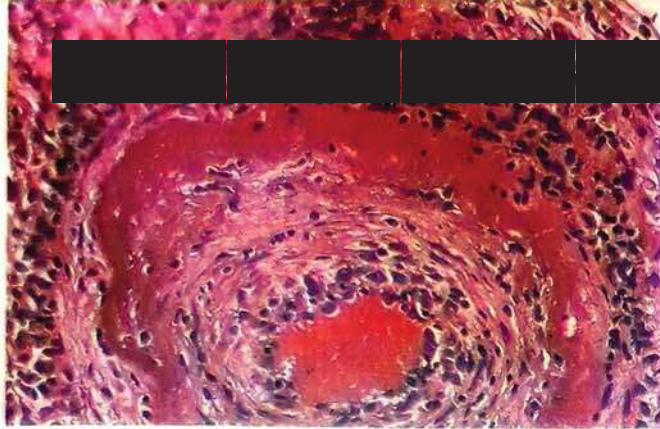
اگر چه نکروز گانگرنی<sup>۳</sup> یک الگوی متمایز مرگ سلولی نیست، اما هنوز به‌طور شایع از این اصطلاح در طب بالینی استفاده می‌شود. این اصطلاح معمولاً به نکروز انعقادی ناشی از ایسکمی لایه‌های مختلف یک اندام که معمولاً اندام تحتانی است اشاره می‌کند. هنگامی که عفونت باکتریایی به این نکروز انعقادی اضافه می‌گردد، ظاهر آن در اثر عمل باکتری‌ها و گلبول‌های سفید به یک حالت میعانی تبدیل شده و به آن گانگرن مرطوب<sup>۴</sup> می‌گویند.

نکروز پنیری<sup>۵</sup> اغلب در کانون‌های عفونت سلی دیده می‌شود. اصطلاح «پنیری» به خاطر نمای ظاهری منطقه نکروزه است که به صورت سفید متمایل به زرد و شکننده (شبه پنیر) می‌باشد (شکل ۸-۲). از لحاظ میکروسکوپی، کانون نکروتیک به صورت تجمعی از سلول‌های قطعه‌قطعه شده یا هضم شده همراه با ظاهر بی‌شکل و دانه‌دانه صورتی رنگ در رنگ‌آمیزی مقطع بافتی با H&E به نظر می‌رسد. برخلاف نکروز انعقادی، ساختمان بافتی به‌طور کامل از بین رفته است و حدود سلول‌ها مشخص نمی‌باشد. نکروز پنیری اغلب توسط تجمعی از ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی احاطه شده است؛ به این نما که مشخصه کانون التهابی می‌باشد، گرانولوم می‌گویند (فصل ۳).

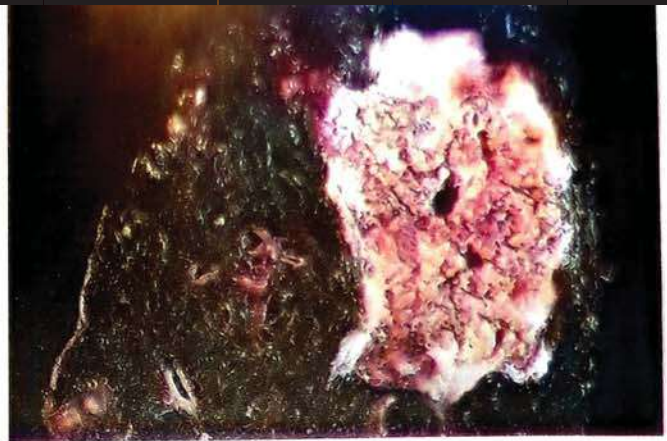
نکروز چربی<sup>۶</sup> به نواحی کانونی تخریب چربی اشاره دارد که به‌طور معمول در نتیجه رهاسازی لیپازهای فعال پانکراسی به داخل جسم پانکراس و حفره

1- liquefactive necrosis  
3- gangrenous necrosis  
5- caseous necrosis  
7- fibrinoid necrosis

2- pus  
4- wet gangrene  
6- fat necrosis



شکل ۱۰-۲ نکروز فیبرینوئید یک شریان در بیمار مبتلا به پلی آرتریت ندوزا. جدار شریان یک منطقه صورتی روشن نکروز را همراه با رسوب پروتئین و التهاب نشان می‌دهد.



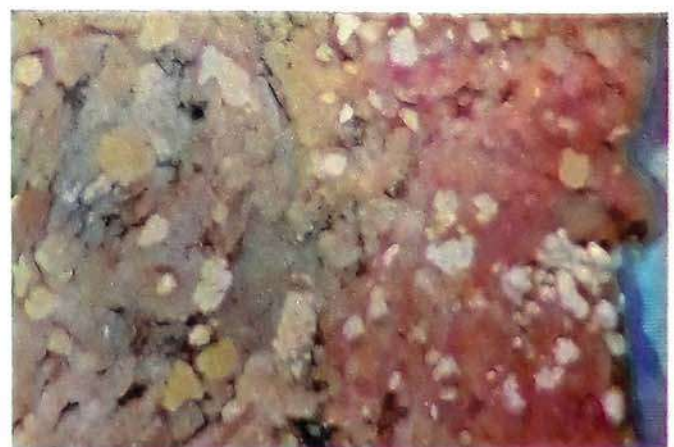
شکل ۸-۲ نکروز پنیری. یک ریه مبتلا به سل همراه با یک منطقه بزرگ از نکروز پنیری حاوی بقایای پنیری به رنگ سفید مایل به زرد.

نشت پروتئین‌های داخل سلولی از طریق غشای سلولی آسیب‌دیده به خارج از سلول و در نهایت به داخل گردش خون وسیله‌ای فراهم می‌کند تا بتوان با استفاده از نمونه‌های خون و سرم بیمار نکروز اختصاصی بافت را شناسایی نمود. مثلاً، عضله قلب حاوی ایزوفرم منحصر به فردی از آنزیم کراتین کیناز و پروتئین انقباضی تروپونین است، در حالی که اپی تلیوم مجرای صفراوی کبد حاوی آنزیم آلکالین فسفاتاز و هپاتوسیت‌های حاوی ترانس آمینازها هستند. وقوع آسیب غیرقابل برگشت و مرگ سلولی در این بافت‌ها به صورت افزایش سطح سرمی پروتئین‌های مذکور انعکاس یافته و آنها را به نشانگرهای مفید بالینی برای شناسایی آسیب بافتی تبدیل می‌کند.

### آپوپتوز

آپوپتوز مسیری برای مرگ سلول است که در آن سلول‌ها آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که این آنزیم‌ها DNA هسته‌ای خود سلول و پروتئین‌های هسته‌ای و سیتوپلاسمی سلول را تخریب می‌کنند (شکل ۱۱-۲). با جدا شدن تکه‌هایی از سلول آپوپتوتیک، سلول همان‌طور که از نامش برمی‌آید، ظاهر سلولی که «اندازه‌اش در حال کاهش و افت تدریجی» است را پیدا می‌کند. غشای پلاسمایی سلول آپوپتوتیک دست‌نخورده باقی مانده، اما غشا به گونه‌ای تغییر می‌کند که قطعات سلولی که اجسام آپوپتوزی نامیده می‌شوند به شدت «خوردنی» می‌شوند و این امر منجر به مصرف شدن سریع آنها به وسیله فاگوسیت‌ها می‌گردد. سلول مرده و قطعاتش با حداقل نشت محتویات سلولی پاک می‌شوند و به این ترتیب مرگ آپوپتوزی سلول منجر به

آسیب‌دیده نفوذ پیدا می‌کنند، در رنگ آمیزی H&E منجر به ایجاد ظاهر صورتی کم‌رنگ و بی‌شکل شبیه فیبرین می‌گردد که پاتولوژیست‌ها آن را فیبرینوئید می‌نامند (شکل ۱۰-۲). در مورد آن دسته از بیماری‌های ایمونولوژیکی که این نوع نکروز در آنها مشاهده می‌گردد (نظیر پلی آرتریت ندوزا) در فصل ۵ توضیح می‌دهیم.



شکل ۹-۲ نکروز چربی در پانکراتیت حاد. رسوبات سفید گچی محل‌های نکروز چربی را همراه با تشکیل صابون کلسیمی (صابونی شدن) در محل‌های تجزیه چربی مزانتر نشان می‌دهند.

## فیزیولوژیک

در طی رویان زایی  
فقدان پیام رسانی عامل رشد  
(مکانیسم احتمالی)

بازگردش بافت های  
تکثیر شونده (مثل اپی تلیوم)  
روده ای، لنفوسیت ها در مغز  
استخوان، و تیموس

پسرفت بافت های وابسته به  
هورمون (مثل اندومتريوم)  
کاهش پیام های بقا می شوند

کاهش تعداد لکوسیت ها در  
کاهش پیام های بقا همزمان با از بین  
رفتن محرک های فعال سازی  
التهابی لکوسیت

حذف لنفوسیت های  
شناسایی قوی آنتی ژن های خودی از  
خودواکنش گر بالقوه خطرناک  
گیرنده مرگ آپوپتوز را القا می کند

## پاتولوژیک

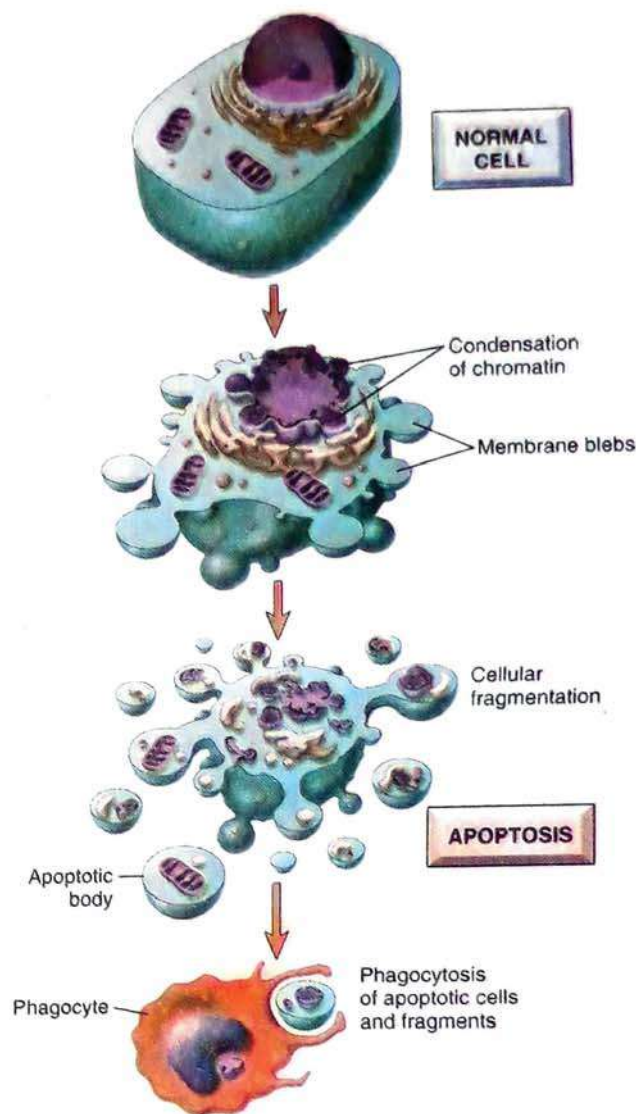
آسیب DNA  
فعال سازی پروتئین های  
پرو آپوپتوتیک به وسیله حسگرهای  
منحصر به BH3

تجمع پروتئین های بد  
تاخورد  
فعال سازی پروتئین های  
پرو آپوپتوتیک به وسیله حسگرهای  
منحصر به BH3 و احتمالاً  
فعال سازی مستقیم کاسپازها

عفونت ها، به ویژه برخی  
عفونت های ویروسی معین  
وسيله پروتئین های ویروسی  
کشتن سلول های عفونی شده به وسیله  
لنفوسیت های T سیتوتوکسیک که  
کاسپازها را فعال می کنند

حالت سلول آسیب دیده ای که قابل ترمیم نمی باشد حذف  
می گردد.

- آپوپتوز فیزیولوژیک. در طی تکامل طبیعی یک موجود زنده  
برخی سلول ها می میرند و با سلول های جدید جایگزین  
می شوند. در موجودات زنده بالغ، بافت هایی که به شدت  
تکثیر می شوند و به هورمون پاسخ می دهند دارای  
چرخه هایی از تکثیر و از دست رفتن سلول هستند که این  
چرخه ها براساس سطح عوامل رشد تعیین می شوند. در این  
شرایط، مرگ سلول همواره به وسیله آپوپتوز انجام می شود  
تا اطمینان حاصل شود که حذف سلول های ناخواسته بدون  
برانگیختن پاسخ التهابی بالقوه زیان آور صورت می گیرد. در



شکل ۱۱-۲ آپوپتوز. تغییرات سلولی در آپوپتوز نشان داده شده  
است. این تغییرات را با تغییرات اختصاصی مرگ نکروتیک سلول که در  
شکل ۳-۲ نشان داده شده بود، مقایسه کنید.

برانگیخته شدن یک واکنش التهابی نمی شود. بنابراین آپوپتوز از  
بسیاری جهات با نکروز متفاوت است (جدول ۱-۲).

## علل آپوپتوز

آپوپتوز در حالت طبیعی در موقعیت های زیادی روی داده و به  
حذف سلول هایی که بالقوه مضر هستند و سلول هایی که کارایی  
خود را از دست داده اند کمک می کند (جدول ۲-۲). همچنین  
آپوپتوز در برخی شرایط پاتولوژیک زمانی که آسیب وارده به  
سلول فراتر از قدرت ترمیم آن می باشد به ویژه هنگامی که  
DNA یا پروتئین های سلول آسیب دیده اند رخ می دهد؛ در این

سیستم ایمنی آپوپتوز لکوسیت‌های اضافی که در پایان پاسخ ایمنی به جای مانده‌اند و نیز لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند و در صورت عدم پالایش می‌توانند موجب بروز بیماری‌های خودایمنی شوند را حذف می‌کند.

- آپوپتوز در شرایط پاتولوژیک. آپوپتوز سلول‌هایی که بیش از توان ترمیم آسیب دیده‌اند را حذف می‌کند. این اتفاق زمانی رخ می‌دهد که DNA به شدت آسیب دیده است، مثلاً پس از مواجهه با پرتوتابی یا داروهای سیتوتوکسیک. تجمع پروتئین‌های بدناخورده نیز آغازگر مرگ آپوپتوزی است؛ مکانیسم‌های زمینه‌ای به علت مرگ سلولی و اهمیت آن در بیماری‌ها در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد (در بحث استرس شبکه اندوپلاسمی). برخی مواد عفونی خاص و به‌ویژه برخی ویروس‌ها مرگ آپوپتوزی سلول‌های آلوده‌شده را القا می‌کنند.

### مکانیسم‌های آپوپتوز

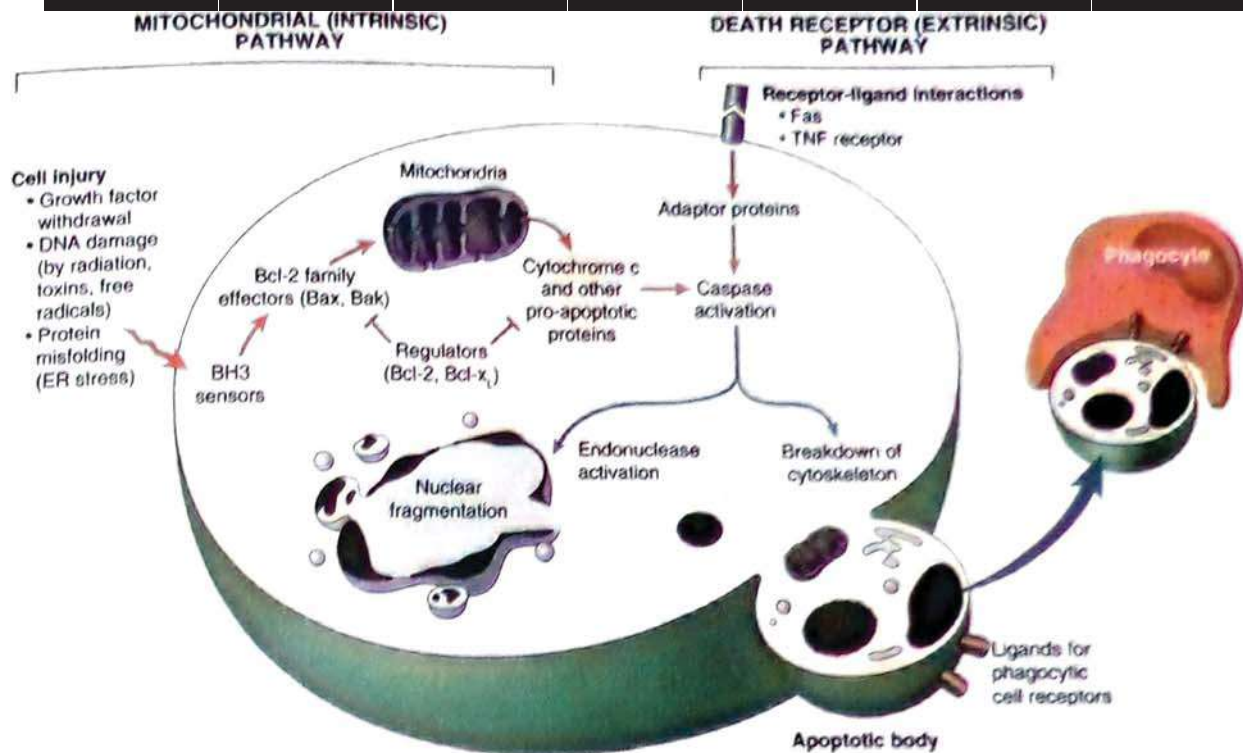
آپوپتوز به وسیله مسیرهای بیوشیمیایی که تعادل پیام‌های القاکننده مرگ و بقای سلول را کنترل می‌کنند و در نهایت با فعال‌سازی آنزیم‌هایی به نام کاسپازها تنظیم می‌شود. علت نام‌گذاری پروتئازها این است که این آنزیم‌ها سیستمین پروتئازهایی هستند که پروتئین‌ها را بعد از ریشه‌های اسید آسپارتیک برش می‌دهند. دو مسیر مجزا منجر به فعال شدن کاسپازها می‌گردند: مسیر میتوکندریایی و مسیر گیرنده مرگ (شکل ۱۲-۲). اگر چه این دو مسیر با یکدیگر در تعامل هستند اما هر یک تحت شرایط مختلفی القا شده، مولکول‌های مختلفی داشته و نقش مجزایی در فیزیولوژی و بیماری ایفا می‌کنند. نتیجه نهایی مرگ آپوپتوزی سلول، پاکسازی اجسام آپوپتوزی توسط فاگوسیت‌ها می‌باشد.

- به نظر می‌رسد مسیر میتوکندریایی (داخلی) مسئول آپوپتوز در بیشتر شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک می‌باشد. میتوکندری حاوی پروتئین‌های متعددی است که قادرند آپوپتوز را القا کنند؛ از جمله سیتوکروم c. هنگامی که غشاهای میتوکندریایی نفوذپذیر می‌شوند، سیتوکروم c به بیرون از میتوکندری و به داخل سیتوپلاسم نشت پیدا می‌کند و موجب آغاز فعال‌سازی کاسپاز و مرگ آپوپتوزی می‌شود. خانواده‌ای متشکل از بیش از ۲۰ پروتئین که سرلوحه آنها Bcl-2 است، نفوذپذیری میتوکندری‌ها را کنترل می‌کند. در سلول‌های سالم، Bcl-2 و پروتئین مرتبط با آن به نام Bcl-xL (که در پاسخ به عوامل رشد و سایر محرک‌ها تولید می‌شوند)، تمامیت غشاهای میتوکندریایی را

حفظ می‌کنند و این کار را به شکل عمده با کنترل دو عضو پروآپوپتوتیک خانواده یعنی Bax و Bak انجام می‌دهند. زمانی که سلول‌ها از عوامل رشد و پیام‌های بقا محروم می‌شوند، یا در معرض مواد آسیب‌رسان به DNA قرار می‌گیرند، یا مقادیر غیرقابل قبولی از پروتئین‌های بدناخورده در آنها تجمع می‌یابد، تعدادی از حسگرها فعال می‌گردند. این حسگرها، پروتئین‌های BH3 نامیده می‌شوند چرا که حاوی دومین سوم مشاهده شده در پروتئین‌های خانواده Bcl هستند. این حسگرها به نوبه خود موجب جابه‌جایی این تعادل حساس و تقویت‌کننده حیات به نفع Bax و Bak پروآپوپتوتیک می‌شوند. در نتیجه Bax و Bak دیمریزه گشته و به داخل غشای میتوکندریایی وارد می‌شوند و کانال‌هایی را تشکیل می‌دهند؛ سیتوکروم c و سایر پروتئین‌های میتوکندریایی از خلال این کانال‌ها به داخل سیتوزول رها می‌شوند. سیتوکروم c پس از ورود به داخل سیتوزول، به همراه برخی کوفاکتورها، کاسپاز ۹- را فعال می‌کند. نتیجه نهایی فعال‌سازی یک آبشار کاسپازی است که در پایان منجر به قطعه‌قطعه شدن هسته‌ای و شکل‌گیری اجسام آپوپتوزی می‌گردد.

- مسیر گیرنده مرگ (خارجی) آپوپتوز. بسیاری از سلول‌ها با بیان مولکول‌های سطحی که گیرنده‌های مرگ نامیده می‌شوند سبب تحریک آپوپتوز می‌شوند. اکثر مولکول‌های مذکور اعضای خانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور (TNF) هستند. این مولکول‌ها در قسمت سیتوپلاسمی خود ناحیه‌ای به نام «ناحیه مرگ» دارند که مسئول تعامل با سایر پروتئین‌های دخیل در مرگ سلول است. برجسته‌ترین گیرنده‌های مرگ، گیرنده TNF نوع I و مولکول Fas (CD95) می‌باشند. لیگاند Fas (FasL) یک پروتئین غشایی است که عمدتاً بر روی لنفوسیت‌های T فعال ظاهر می‌شود. هنگامی که این سلول‌های T، سلول‌هایی را که مولکول Fas را بر روی سطح خود دارند شناسایی می‌کنند، مولکول‌های Fas به لیگاند خود (FasL) متصل شده و سپس از طریق ناحیه مرگ به پروتئین‌های انطباقی متصل می‌شوند. سپس اینها کاسپاز-۸ را فراخوانده و فعال می‌کنند و کاسپاز ۸- به نوبه خود کاسپازهای پایین‌دست را فعال می‌کند. مسیر گیرنده مرگ در حذف لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر و در کشتن سلول‌های هدف توسط برخی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) که FasL را بیان می‌کنند، نقش دارد.

در هر مسیری، بعد از فعال شدن کاسپاز ۹- یا کاسپاز ۸-، کاسپازهای دیگری برش خورده و فعال می‌شوند که



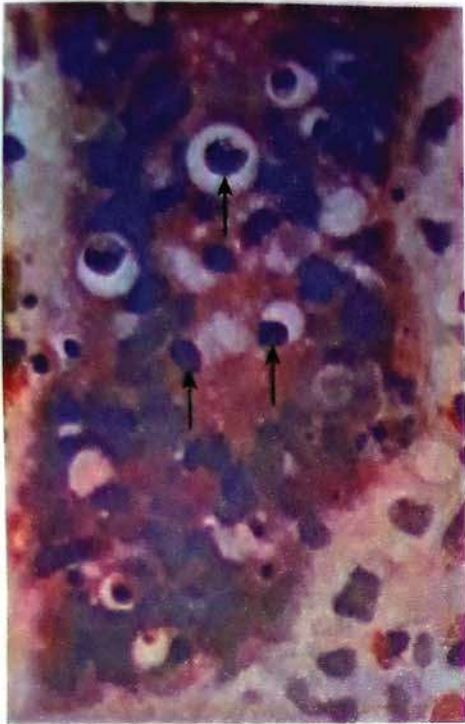
شکل ۱۲-۲ مکانیسم‌های آپوپتوز. دو مسیر آپوپتوز از نظر روش القا و تنظیم با یکدیگر تفاوت دارند ولی هر دو مسیر در نهایت منجر به فعال شدن کاسپازها می‌شوند. در مسیر میتوکندریایی، پروتئین‌های فقط-BH3 که با اعضای خانواده Bcl-2 در ارتباط هستند، فقدان پیام‌های بقا یا آسیب وارده به DNA یا پروتئین را حس می‌کنند. این پروتئین‌های فقط-BH3، مولکول‌های مؤثر را فعال می‌کنند که نفوذپذیری میتوکندریایی را افزایش می‌دهند. میتوکندری هماهنگ با نقص Bcl-2 و سایر پروتئین‌های نگهدارنده نفوذپذیری میتوکندریایی، نشت‌پذیر می‌شود و مواد گوناگونی همچون سیتوکروم c به سیتوزول وارد می‌شوند و کاسپازها را فعال می‌کنند. کاسپازهای فعال شده تغییراتی را القا می‌کنند که منجر به مرگ و قطعه‌قطعه شدن سلول می‌شوند. در مسیر گیرنده مرگ، پیام‌های رسیده از گیرنده‌های غشای پلاسمایی منجر به هم‌گذاری پروتئین‌های انطباقی به شکل "کمپلکس پیام‌رسانی القای مرگ" می‌شود و این کمپلکس کاسپازها را فعال کرده و نتیجه نهایی مشابهی را ایجاد می‌کند.

می‌کنند که فاگوسیت‌ها را فرا می‌خوانند. تغییرات غشای پلاسمایی و پروتئین‌های ترشح شده موجب تسهیل پاکسازی فوری سلول‌های مرده می‌شوند؛ پیش از آنکه سلول‌ها دچار آسیب غشایی شده و محتویاتشان را رها کنند (که می‌توانند التهاب را القا کنند). نشان داده شده است که گیرنده‌های ماکروفاژی متعددی در اتصال به سلول‌های آپوپتوتیک و بلع آنها نقش دارند، فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک به قدری با کفایت انجام می‌شود که سلول‌های مرده بدون بر جای گذاشتن ردپایی ناپدید می‌شوند و در حقیقت التهابی بروز پیدا نمی‌کند.

اهداف متعددی را برش می‌زنند و در نهایت آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که پروتئین‌ها و هسته سلول را تخریب می‌کنند. نتیجه نهایی قطعه‌قطعه شدن سلولی‌ای است که مشخصه آپوپتوز می‌باشد.

• پاکسازی سلول‌های آپوپتوتیک. سلول‌های آپوپتوتیک و قطعاتشان با تولید تعدادی پیام «مرا بخور»، فاگوسیت‌ها را به سمت خود جلب می‌کنند. به عنوان نمونه در سلول‌های طبیعی، فسفاتیدیل سرین بر روی سطح درونی غشای پلاسمایی قرار دارد اما در سلول‌های آپوپتوتیک این فسفولیپید به لایه خارجی غشا منتقل می‌شود و در آنجا توسط ماکروفاژهای بافتی شناسایی شده و منجر به فاگوسیتوز شدن سلول‌های آپوپتوتیک می‌گردد. سلول‌هایی که به وسیله آپوپتوز می‌میرند عوامل محلولی نیز ترشح

در مقاطع بافتی که با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شده‌اند، سلول‌های آپپتوتیک مراحل مختلفی از تراکم و تجمع کروماتین را نشان می‌دهند. در نهایت کاربورکسیس روی می‌دهد (شکل ۱۳-۲) که در سطح مولکولی به صورت قطعه قطعه شدن DNA به قطعات به اندازه نوکلئوزوم دیده می‌شود. سلول‌ها به سرعت چروکیده می‌شوند و جوانه‌های سیتوپلاسمی تشکیل می‌دهند و به اجسام آپپتوتیک قطعه قطعه می‌شوند. این اجسام متشکل از وزیکول‌های حاوی سیتوپلاسم و ارگانل‌های داخل سلولی هستند که به وسیله غشا محصور شده‌اند (شکل ۱۱-۲). به علت اینکه این قطعات به سرعت تخریب یا فاگوسیتیه می‌شوند، بدون اینکه پاسخ التهابی روی داده باشد لذا ممکن است آپپتوز به میزان قابل توجهی روی داده باشد ولی از لحاظ بافت‌شناسی قابل تشخیص نباشد.



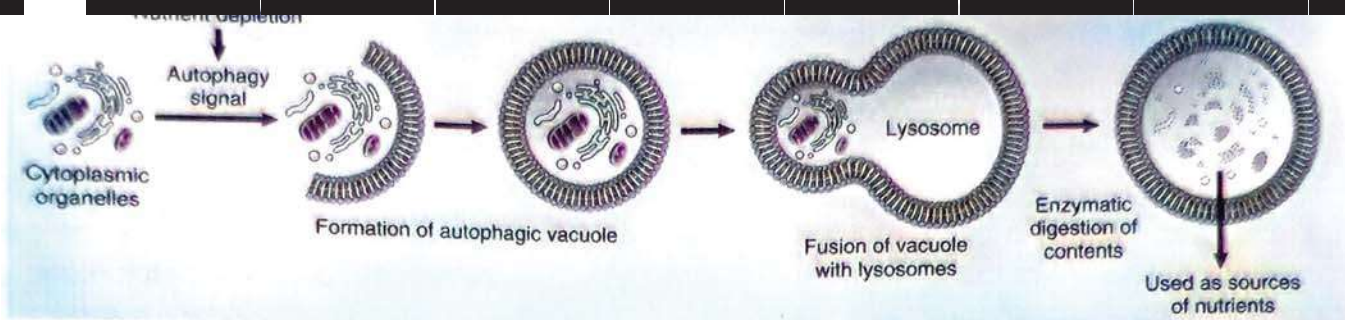
شکل ۱۳-۲ ظاهر ریخت‌شناسی سلول‌های آپپتوتیک. سلول‌ها دچار آپپتوز (برخی با فلش نشان داده شده‌اند) در اپی‌تلیوم کولون داده شده‌اند. برخی رژیم‌های آماده‌کننده کولون جهت کولونوسکپی سبب آپپتوز سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند که حضور سلول‌های مرد در این بیروسی توجیه می‌نماید. به هسته‌های قطعه‌قطعه شده با کروم متراکم و اجسام سلول چروکیده که قطعاتی در حال جدا شدن از آن هستند، دقت نمایید.

• پیروپتوز<sup>۲</sup>. این شکل از مرگ سلول با فعال شدن کمپلکس پروتئینی سیتوزولی حس‌کننده خطر به اینفلامازوم (فصل ۵) مرتبط است. نتیجه نهایی فعال شدن اینفلامازوم، فعال شدن کاسپازهاست که برخی از آنها تو سیتوکینازهای را القا می‌کنند که خود موجب التهاب می‌شوند (این التهاب اغلب با تب نمایان می‌شود) و سایر موجب آغاز آپپتوز می‌شوند. به این ترتیب آپپتوز و التهاب همزمان با هم وجود دارند. نام پیروپتوز از ادغام دو واژه آپپتوز و تب (در یونانی پیرو به معنی آتش است) به وجود آمده است. این احتمال وجود دارد که پیروپتوز مکانیسمی است که توسط آن برخی میکروب‌های عفونی موجب مرگ سلول‌های آلوده می‌شوند. نقش این روش در سبب موقیعت‌های پاتولوژیک ناشناخته است.

#### سایر مسیرهای مرگ سلول

علاوه بر نکروز و آپپتوز، دو الگوی دیگر مرگ سلول نیز توصیف شده‌اند که جنبه‌هایی غیرعادی دارند. اگرچه اهمیت این مسیرها در بیماری‌ها هنوز تأیید نشده است، این روش‌ها موضوع تحقیقات قابل توجه در حال جریان است و اطلاع داشتن از مفاهیم پایه‌ای آنها سودمند است.

• نکروپتوز<sup>۱</sup>. این شکل از مرگ سلول با اشغال گیرنده‌های TNF و سایر آغازگرهای کمترشناخته شده شروع می‌شود. برخلاف مسیر خارجی آپپتوز که آن نیز در پایین دست گیرنده‌های TNF قرار دارد، در نکروپتوز کینازهایی به نام پروتئین کینازهای برهم‌کنش‌کننده با گیرنده (RIP) فعال می‌شوند و مجموعه‌ای از وقایع را آزاد می‌کنند که منجر به ازهم‌پاشیدگی سلول (بیشتر مشابه نکروز) می‌گردد. نام نکروپتوز به این نکته اشاره می‌کند که جنبه‌هایی از نکروز و آپپتوز در آن وجود دارد. این باور وجود دارد که برخی عفونت‌ها از این طریق سلول‌ها را می‌کشند و این نظریه وجود دارد که این روش در آسیب ایسکمیک و سایر موقیعت‌های پاتولوژیک، به‌خصوص آنهایی که با واکنش التهابی (که در آن سیتوکین TNF تولید می‌شود)، نقش دارد. با این وجود، اینکه چه زمانی و چرا این اتفاق رخ می‌دهد و اهمیت آن در بیماری‌های انسان چقدر است به خوبی شناخته نشده است.



شکل ۱۴-۲ خودخواری. استرس‌های سلولی نظیر محرومیت غذایی سبب فعال شدن ژن‌های خودخواری می‌شوند که باعث تشکیل وزیکول‌های متصل به غشایی می‌گردند که اندامک‌های سلولی درون آنها محصور شده‌اند. این وزیکول‌ها با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند که اندامک‌ها در آنها تجزیه می‌شوند؛ از محصولات حاصله جهت تغذیه سلول استفاده می‌شود. فرآیندی مشابه با مکانیسم‌هایی که به درستی شناخته نشده است سبب تحریک آپوپتوز می‌شود.

### اتوفازی (خودخواری)

اتوفازی (یا خودخواری) به هضم لیزوزومی اجزای خود سلول اطلاق می‌شود. این فرآیند مکانیسمی است که سلول در شرایط محرومیت از مواد مغذی با خوردن اجزای خود و بازیافت آنها جهت تأمین مواد مغذی و انرژی به بقای خود ادامه می‌دهد. در این فرآیند ابتدا اندامک‌های داخل سلولی و بخش‌هایی از سیتوزول به صورت یک واکوئل اتوفازی که از نواحی فاقد ریبوزوم شبکه اندوپلاسمیک شکل می‌گیرد تجمع می‌یابند (شکل ۱۴-۲). واکوئل به لیزوزوم‌ها متصل شده و یک اتوفگولیزوزوم ایجاد می‌شود که آنزیم‌های لیزوزومی درون آن اجزای سلولی را تجزیه می‌کنند. اتوفازی توسط کمپلکس‌های چند پروتئینی که محرومیت غذایی را حس کرده و تشکیل واکوئل اتوفازیک را تحریک می‌کنند آغاز می‌شود. در برخی موارد ممکن است اتوفازی با آتروفی بافت‌ها (در ادامه بحث شده است) همراه باشد و ممکن است نشانگر یک انطباق باشد که به سلول‌ها کمک می‌کند تا در شرایط لاغری به بقای خود ادامه دهند. با گذشت زمان سلول گرسنه دیگر نمی‌تواند با خوردن خود به بقا ادامه دهد و در این مرحله اتوفازی می‌تواند پیام مرگ سلول از طریق آپوپتوز را نیز ارسال نماید.

در آسیب ایسکمیک و برخی از انواع میوپاتی‌ها، آتروفی وسیع مشاهده می‌شود. پلی‌مورفیسم در ژنی که در اتوفازی دخیل است به بیماری التهابی روده نسبت داده شده است، اما نحوه ارتباط میان اتوفازی و التهاب روده ناشناخته است. نقش اتوفازی در سرطان در فصل ۶ مورد بحث قرار می‌گیرد. در نتیجه مسیر بقایی که در گذشته در سلول‌ها بی‌اهمیت انگاشته

می‌شد می‌تواند نقش‌های گسترده‌ای در بیماری‌های انسانی داشته باشد.

### خلاصه

#### الگوهای آسیب سلول و مرگ سلول

- آسیب قابل برگشت سلول. تورم سلولی، تغییر چربی، حباب‌دار شدن غشای پلاسمایی و فقدان میکروویلی‌ها، تورم میتوکندری، اتساع شبکه اندوپلاسمیک، اتوزینوفیلی (به علت کاهش RNA سیتوپلاسم).
- نکروز. مرگ ناگهانی سلول که با این ویژگی‌ها مشخص می‌شود: افزایش اتوزینوفیلی سیتوپلاسمی، فشرده شدن، قطعه‌قطعه شدن و تجزیه هسته؛ تخریب غشای پلاسمایی و غشای ارگانل‌ها؛ اجسام میلین؛ نشت و هضم آنزیمی محتویات سلول.
- الگوهای مورفولوژیک نکروز بافتی. نکروز در بافت‌ها تحت شرایط مختلف الگوهای مشخصی به خود می‌گیرد: نکروز انعقادی، میعانی، گانگرنی، پنیری، چربی و فیبرینوئید.
- آپوپتوز. مکانیسم منظم مرگ سلولی که در جهت حذف سلول‌های ناخواسته و آسیب‌دیده غیرقابل ترمیم، و با به جای گذاشتن حداقل واکنش از طرف میزبان عمل می‌کند. مشخصات آن عبارتند از: تجزیه آنزیمی پروتئین‌ها و DNA که توسط کاسپازها شروع می‌شود؛ و شناسایی برداشتن سریع سلول‌های مرده توسط فاگوسیت‌ها.

• آپوپتوز از طریق دو مسیر اصلی شروع می‌شود:

• مسیر میتوکندریایی (داخلی) که از طریق کاهش پیام‌های مربوط به حیات سلول، آسیب DNA، و تجمع پروتئین‌هایی که به صورت غیرطبیعی چین خورده‌اند (استرس شبکه آندوپلاسمیک) تحریک می‌شود؛ با نشستن پروتئین‌های پروآپوپتوتیک از غشای میتوکندری به داخل سیتوپلاسم و تحریک فعال شدن کاسپازها همراه است؛ توسط اعضای ضد آپوپتوز خانواده Bcl مهار می‌شود که از طریق پیام‌های مربوط به حیات شامل فاکتورهای رشد القا می‌گردند.

• مسیر گیرنده مرگ (خارجی) مسئول حذف لنفوسیت‌هایی است که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش می‌کنند و نیز مسئول آسیب با واسطه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک هستند؛ از طریق اشغال گیرنده‌های مرگ (اعضای خانواده گیرنده TNF) توسط لیگاند‌های سطح سلول‌های مجاور شروع می‌شود.

• دو مسیر غیرمعمول دیگر مرگ سلول عبارتند از نکروپتوز (همان‌طور که از نام آن برمی‌آید شامل جنبه‌هایی از نکروز و آپوپتوز است و توسط برخی مسیرهای پیام‌رسانی تنظیم می‌شود) و پیروپتوز (که می‌تواند منجر به رهایی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و احتمالاً شروع آپوپتوز شود).

• اتوفازی نوعی سازگاری با شرایط کمبود مواد مغذی است که در آن سلول‌ها اندامک‌های خود را هضم کرده و آنها را برای تأمین انرژی و سوبسترا بازیافت می‌کنند. اگر استرس بسیار شدید باشد و این فرآیند نتواند با آن مقابله کند، منجر به مرگ سلول از طریق آپوپتوز خواهد شد.

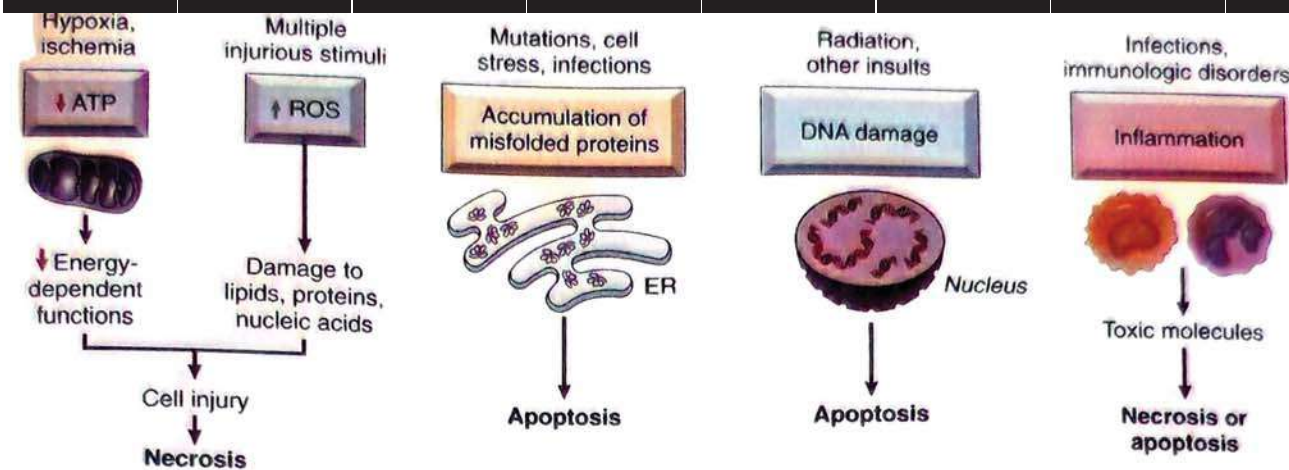
### مکانیسم‌های آسیب سلولی و مرگ سلول

پیش از بحث پیرامون تک‌تک مکانیسم‌های آسیب و مرگ سلول، چند اصل کلی باید مورد تأکید قرار بگیرند.

• پاسخ سلولی نسبت به محرک آسیب‌رسان به نوع آسیب، مدت و شدت آن بستگی دارد. بنابراین دوز پایین سموم یا دوره کوتاه ایسکمی ممکن است منجر به آسیب سلولی قابل برگشت گردد، درحالی که دوز بالاتر سموم یا دوره طولانی‌تر ایسکمی ممکن است منجر به آسیب سلولی غیرقابل برگشت و مرگ سلولی گردد.

• نتایج محرک آسیب‌رسان نیز به نوع سلولی که آسیب می‌بیند، وضعیت سلول، قدرت سازگاری، و ساختار ژنتیکی آن بستگی دارد. یک آسیب مشابه در سلول‌های مختلف اثرات کاملاً متفاوتی به جای می‌گذارد؛ برای مثال عضله مخطط ماهیچه اسکلتی پا می‌تواند بدون ایجاد آسیب غیرقابل برگشت برای ۲-۳ ساعت ایسکمی کامل را تحمل کند، درحالی که عضله قلب تنها پس از گذشت ۲۰-۳۰ دقیقه از ایسکمی می‌میرد. وضعیت تغذیه‌ای (یا هورمونی) نیز حائز اهمیت است؛ به عنوان مثال، یک سلول کبدی مملو از گلیکوژن بسیار بهتر از سلولی که تا آخرین مولکول گلوکز را سوزانده است، می‌تواند ایسکمی را تحمل نماید. گوناگونی ژنتیکی مسیرهای متابولیک می‌تواند در تفاوت پاسخ‌ها نسبت به محرک‌های آسیب‌رسان دخیل باشد. برای مثال، افرادی که از نظر ژن‌های آنزیمی مسئول کدگذاری سیتوکروم P-450 دارای پلی‌مورفیسم هستند در صورت تماس با دوز مشابهی از یک سم، با سرعت‌های مختلفی آن را کاتابولیزه می‌کنند و در نتیجه اثرات و عواقب مختلفی در آنها ایجاد می‌شود. درحال حاضر تلاش‌های بیشتری در جهت فهم نقش پلی‌مورفیسم ژنتیکی در پاسخ به داروها و سموم صورت می‌گیرد. به مطالعه این تعاملات، فارماکوژنومیک می‌گویند. در واقع تغییرات ژنتیکی بر روی استعداد ابتلا به بسیاری از بیماری‌های پیچیده و همچنین پاسخ‌دهی به عوامل مختلف درمانی تأثیر می‌گذارند. استفاده از آرایش ژنتیکی هر بیمار برای جهت دادن به درمان یکی از نمونه‌های بارز "پزشکی دقیق" است.

• آسیب سلولی معمولاً ناشی از اختلالات بیوشیمیایی یا عملکردی حداقل یکی از اجزای ضروری سلول می‌باشد (شکل ۱۵-۲). همان‌طور که در ادامه با جزئیات بیشتری بحث خواهیم کرد، آسیب‌های خارجی و آشفستگی‌های داخلی گوناگون به‌طور معمول اندامک‌ها و مسیرهای بیوشیمیایی سلولی متفاوتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال، محرومیت از اکسیژن و مواد غذایی (همانند چیزی که در هیپوکسی و ایسکمی مشاهده می‌شود) در ابتدا عملکردهای سلولی وابسته به انرژی را مختل می‌کند و با نکروز به اوج خود می‌رسد، درحالی که آسیب وارده به پروتئین‌ها و DNA موجب شروع آپوپتوز می‌شود. با این حال بر این نکته باید تأکید کرد که یک عامل آسیب‌رسان یکسان ممکن است مسیرهای بیوشیمیایی متعدد و همپوشانی را به راه بیاندازد. بنابراین تعجب‌آور نخواهد بود که بگوئیم ممانعت از آسیب سلول با هدف‌گیری یک مسیر منفرد بسیار دشوار است.



شکل ۱۵-۲ مکانیسم‌های بیوشیمیایی و مکان‌های اصلی آسیب در آسیب سلولی. توجه داشته باشید که علل و مکانیسم‌های مرگ سلول توسط نکروز و آپوپتوز به شکل مستقل نشان داده شده‌اند اما ممکن است همپوشانی داشته باشند؛ به عنوان مثال، هر دو ممکن است در مرگ سلول به دلیل ایسکمی، استرس اکسیداتیو، یا پرتوتابی نقش داشته باشند.  $ATP$ ، آدنوزین تری فسفات؛  $ROS$ ، گونه‌های واکنشگر اکسیژن.

محروم از اکسیژن در معرض خطر رنج بردن از نارسایی فاجعه‌بار بسیاری از عملکردهای ضروری خود باشند. محرومیت از اکسیژن یکی از شایع‌ترین علل آسیب سلول و نکروز در طب بالینی است.

سلول‌هایی که در معرض استرس هیپوکسی قرار گرفته‌اند و فوراً نمرده‌اند، مکانیسم‌هایی جبرانی را فعال می‌کنند که توسط عوامل رونویسی خانواده عامل القاپذیر توسط هیپوکسی - $HIF-1$  (HIF-1) القا می‌شوند.  $HIF-1$  سنتز چند پروتئین را تحریک می‌کند که این پروتئین‌ها به سلول کمک می‌کنند در مواجهه با اکسیژن اندک زنده بمانند. برخی از این پروتئین‌ها مانند عامل رشد اندوتلیومی عروقی (VEGF) رشد عروق جدید را تحریک می‌کنند و بنابراین تلاش دارند جریان خون و عرضه اکسیژن را افزایش دهند. سایر پروتئین‌های القاشده توسط  $HIF-1$  با تحریک برداشت گلوکز و گلیکولیز و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی، موجب بروز تغییرات سازگارکننده در متابولیسم سلولی می‌شوند. گلیکولیز بی‌هوازی می‌تواند در نبود اکسیژن با استفاده از گلوکز به دست آمده از جریان خون یا هیدرولیز گلیکوژن درون سلولی،  $ATP$  تولید کند. قابل درک است که بافت‌های طبیعی با ظرفیت گلیکولیتیکی بیشتر (مانند کبد و عضله مخطط) در شرایط هیپوکسی و فسفریلاسیون اکسیداتیو کاهش یافته توان بقای بیشتری نسبت به بافت‌های دارای ذخایر محدود گلوکز (مثل مغز) دارند. اگرچه برعکس گفته‌های پیشین به نظر می‌رسد اما، سلول‌های طبیعی با سرعت تکثیر بالا و

همان‌طور که در ابتدای فصل گفته شد و در جای‌جای متن به آن اشاره کردیم، علل گوناگون و متعددی برای آسیب سلول و مرگ سلول وجود دارند. به‌طور مشابه، تعداد بسیاری مسیر بیوشیمیایی وجود دارند که می‌توانند آغازگر وقایعی باشند که منجر به آسیب سلول و درنهایت مرگ سلول شوند. برخی از این مسیرها نقشی مهم در بیماری‌های انسان دارند. ذر بخش بعدی، بحث خود پیرامون مکانیسم‌های آسیب سلول را براساس علل و مسیرهای اصلی آن سازماندهی می‌کنیم و تغییرات بیوشیمیایی اساسی هر کدام را مورد بررسی قرار می‌دهیم. به منظور شفافیت و سادگی بیشتر، در هر مسیر به مکانیسم‌های اختصاصی تأکید می‌کنیم، اما توجه به این نکته ضروری است که هر عامل آغازگری ممکن است یک یا چند تا از این مکانیسم‌ها را فعال کند و چندین مکانیسم ممکن است به‌طور همزمان فعال شوند.

### هیپوکسی و ایسکمی

کمبود اکسیژن منجر به نارسایی بسیاری از مسیرهای متابولیک وابسته به انرژی و درنهایت مرگ سلول از طریق نکروز می‌شود. بیشتر  $ATP$  سلولی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو در طی احیای اکسیژن در سیستم انتقال الکترون میتوکندری‌ها، از آدنوزین دی فسفات (ADP) تولید می‌شود. فسفات پر انرژی موجود به شکل  $ATP$  برای انتقال غشایی، سنتز پروتئین، لیپوزن، و واکنش‌های داستیلاسیون - راستیلاسیون ضروری برای بازگردش فسفولیپید، مورد نیاز است. تخمین زده می‌شود که در کل سلول‌های یک انسان سالم هر روز ۵۰ تا ۷۵ کیلوگرم  $ATP$  را می‌سوزانند! بنابراین شگفت‌آور نیست که سلول‌های

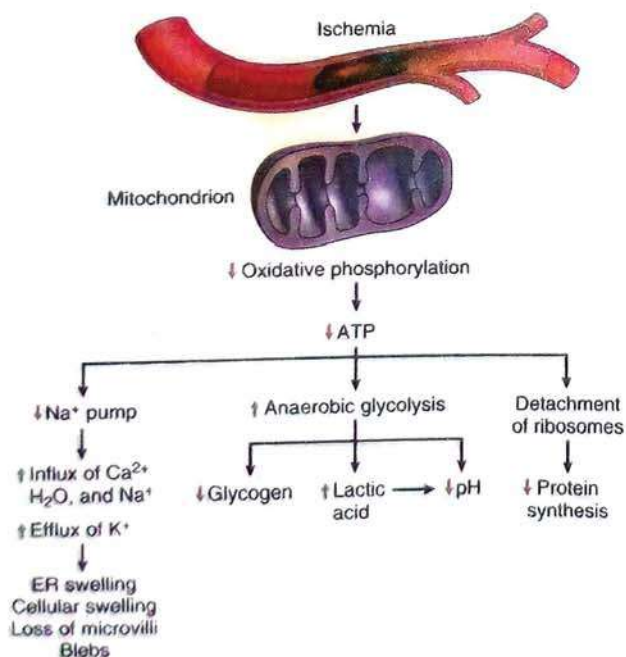
1- hypoxia-inducible factor 1 family

مورد بحث قرار می‌گیرند. اگرچه نکروز شکل اصلی مرگ سلولی ناشی از هیپوکسی است، اما احتمال می‌رود آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندریایی نیز در این امر مشارکت می‌کند.

نتایج عملکردی هیپوکسی و ایسکمی به شدت و مدت نقص به وجود آمده بستگی دارد. به عنوان نمونه عضله قلب در طی ۶۰ ثانیه از انسداد کرونر، انقباض خود را متوقف می‌کند. در صورت ادامه یافتن هیپوکسی، کمبود پیشرونده ATP منجر به زوال بیشتر و حرکت توالی به سمت تغییرات نشان داده شده در شکل ۲-۳ و تغییراتی که بعداً شرح داده می‌شوند، می‌گردد.

### آسیب ناشی از ایسکمی - خونرسانی مجدد

در صورتی که سلول‌ها دچار آسیب قابل برگشت شوند، برقراری مجدد جریان خون می‌تواند سبب بهبود عملکرد سلول‌ها گردد. با این حال در شرایط خاصی، بازگشت جریان خون به بافت‌های ایسکمیک اما زنده به‌طور متناقضی سبب مرگ سلول‌هایی می‌شود که به‌طور غیرقابل برگشت دچار آسیب نشده بودند. این حالت که اصطلاحاً آسیب ناشی از ایسکمی - خونریزی مجدد خوانده می‌شود، روند بالینی با اهمیتی است که نقش قابل ملاحظه‌ای در تخریب بافتی ناشی از انفارکتوس میوکارد یا مغز دارد.



شکل ۲-۱۶ نتایج عملکردی و مورفولوژیک هیپوکسی و ایسکمی. ER، شبکه اندوپلاسمی.

سلول‌های سرطانی برای تولید بیشتر انرژی‌شان به گلیکولیز هوازی متکی هستند؛ پدیده‌ای که اثر واربرگ نام دارد. دلیل این امر آن است که اگرچه در گلیکولیز به ازای هر مولکول گلوکوزی که سوزانده می‌شود ATP کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود، اما متابولیت‌های تولید شده توسط گلیکولیز و چرخه TCA به عنوان پیش‌سازهایی برای سنتز اجزای سلولی (مثل پروتئین‌ها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک) مورد نیاز رشد و تقسیم سلول عمل می‌کنند. تغییرات در متابولیسم سلولی اغلب در سلول‌های سرطانی مشاهده می‌شود و بنابراین این موارد با جزئیات بیشتر در فصل ۶ مورد بحث قرار می‌گیرند.

**هیپوکسی یا ایسکمی پایدار یا شدید در نهایت موجب شکست تولید ATP و کاهش ATP در سلول‌ها می‌شود.** نبود این ذخیره حیاتی انرژی اثرات زیان‌آوری بر روی بسیاری از سیستم‌های سلولی دارد (شکل ۱۶-۲).

- فعالیت پمپ سدیم وابسته به انرژی (ATP) در غشای کاهش می‌یابد و منجر به تجمع داخل سلولی سدیم و انتشار پتاسیم به خارج سلول می‌شود. افزایش سدیم محلول همراه با افزایش ورود آب به داخل سلول به منظور موازنه اسمزی منجر به تورم سلول و اتساع شبکه اندوپلاسمیک می‌شود.
- در تلاش برای حفظ ذخایر انرژی سلول، افزایش جبرانی در گلیکولیز بی‌هوازی روی می‌دهد و اسید لاکتیک تجمع می‌یابد و این امر منجر به کاهش pH داخل سلولی و کاهش فعالیت بسیاری از آنزیم‌های سلولی می‌گردد.
- ادامه تخلیه ATP یا تشدید آن باعث فروپاشی ساختار دستگاه سنتز پروتئین می‌شود که به صورت جدا شدن ریبوزوم‌ها از شبکه اندوپلاسمیک خشن (RER) و تجزیه پلی‌زوم‌ها به مونوزوم‌ها و در نتیجه کاهش سنتز پروتئین می‌شود.
- همچنین مطرح شده است که هیپوکسی به‌خودی‌خود تجمع ROS را افزایش می‌دهد. حقیقت داشتن این گفته خود مورد بحث است؛ با این حال شواهد فراوانی وجود دارد که هیپوکسی سلول‌ها را نسبت به آسیب ناشی از ROS در صورت برقراری مجدد جریان خون (و رسیدن اکسیژن) مستعد می‌کند، پدیده‌ای که آسیب ناشی از خونرسانی مجدد نام دارد (در ادامه توضیح داده شده است).
- در نهایت آسیب غیرقابل برگشت به غشاهای میتوکندریایی و لیزوزومی وارد می‌گردد و سلول به سمت نکروز می‌رود. آسیب غشا یک رخداد دیر هنگام در آسیب سلول است و توسط مکانیسم‌های گوناگونی ایجاد می‌شود که در ادامه

می‌کنند. بعلاوه، ریشه‌های آزاد باعث پرور واکنش‌هایی می‌شوند که در آنها مولکول‌هایی که با رادیکال‌های آزاد وارد واکنش می‌شوند، به انواع دیگر ریشه‌های آزاد تبدیل شده و بدین ترتیب زنجیره آسیب را گسترش می‌دهند.

### تولید و حذف گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن

تجمع ROSها با سرعت تولید و حذف آنها مشخص می‌شود (شکل ۱۷-۲). ROSها توسط دو مسیر اصلی تولید می‌شوند:

- مقادیر اندکی از ROS به‌طور طبیعی در تمامی سلول‌ها در طول واکنش‌های اکسیداسیون - احیا (redox) که طی تنفس میتوکندریایی و تولید انرژی رخ می‌دهند تولید می‌شود. طی این فرآیند مولکول اکسیژن به‌طور متناوب با اضافه شدن چهار الکترون جهت تولید آب در میتوکندری‌ها احیا می‌شود. با این حال، این واکنش اشکالاتی دارد و زمانی که اکسیژن به‌طور نسبی احیا می‌شود مقادیر اندکی از واسطه‌های سمی بسیار واکنش‌گر اما با نیمه عمر کوتاه تولید می‌شود. این واسطه‌ها عبارتند از: سوپراکسید ( $O_2^-$ ) که به‌طور خودبه‌خودی و توسط آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD) به هیدروژن پراکسید ( $H_2O_2$ ) تبدیل می‌شود.  $H_2O_2$  نسبت به  $O_2^-$  پایدارتر است و می‌تواند از غشاهای زیستی عبور کند.  $H_2O_2$  در حضور فلزاتی نظیر  $Fe^{2+}$  توسط واکنش Fenton به رادیکال هیدروکسیل بسیار واکنش‌گر  $OH^\cdot$  تبدیل می‌شود. خصوصیات و اثرات پاتولوژیک گونه‌های اصلی ROS در جدول ۲-۳ خلاصه شده‌اند.

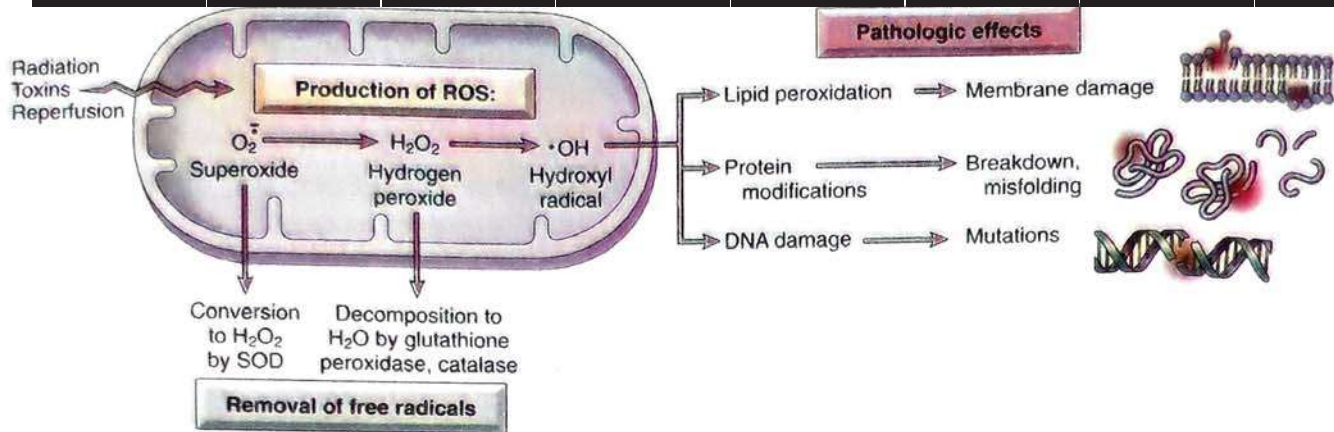
- ROS در لکوسیت‌های فاگوسیتیک (عمدتاً نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) به عنوان سلاحی جهت تخریب میکروب‌ها و سایر مواد بلعیده‌شده در طول التهاب و دفاع میزبان تولید می‌شوند (فصل ۳). ROS طی فرآیندی مشابه تنفس میتوکندری که انفجار تنفسی (یا انفجار اکسیداتیو) نامیده می‌شود در فاگوزوم‌ها و فاگولیزوزوم‌های لوکوسیت‌ها تولید می‌شوند. طی این فرآیند یک آنزیم غشای فاگوزومی تولید سوپراکسید را کاتالیز می‌کند که به  $H_2O_2$  تبدیل می‌شود.  $H_2O_2$  در ادامه توسط آنزیم میلوپراکسیداز که در لکوسیت‌ها وجود دارد به یک ترکیب بسیار واکنش‌گر به نام هیپوکلریت (ماده اصلی موجود در سفیدکننده‌های خانگی) تبدیل می‌شود. نقش ROS در التهاب در فصل ۳ توضیح داده می‌شود.

- نیتریک اکسید (NO) یک رادیکال آزاد واکنش‌گر دیگر است که در ماکروفاژها و سایر لوکوسیت‌ها تولید می‌شود. این ماده می‌تواند با  $O_2^-$  ترکیب شده و ترکیبی بسیار واکنش‌گر به نام پراکسی نیتريت تولید نماید که در آسیب سلول نقش دارد.

- مکانیسم‌های متعددی وجود دارند که مسئول تشدید آسیب سلولی ناشی از پرفیوژن مجدد به بافت‌های ایسکمیک هستند:
- آسیب جدید ممکن است در طی اکسیژن‌رسانی مجدد از طریق افزایش تولید ROSها از سلول‌های پارانشیم و اندوتلیال و گلبول‌های سفید ارتشاح یافته ایجاد گردد (با جزئیات بیشتر در ادامه بحث شده است). بخشی از ROS ممکن است توسط سلول‌های آسیب‌دیده دارای میتوکندری‌های تخریب شده تولید شود که این میتوکندری‌ها نمی‌توانند احیای کامل اکسیژن را انجام دهند و در همان زمان مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی سلولی ممکن است توسط ایسکمی به خطر افتاده باشند و به این صورت موقعیت بدتر شود. ROS تولید شده به وسیله لکوسیت‌های ارتشاح یافته نیز ممکن است در تخریب سلول‌های صدمه‌دیده آسیب‌پذیر نقش داشته باشد.
- آسیب ایسکمیک همراه با التهاب می‌باشد و التهاب در صورت خون‌رسانی مجدد افزایش می‌یابد که دلیل آن افزایش ورود گلبول‌های سفید و پروتئین‌های پلاسما می‌باشد. مواد حاصل از گلبول‌های سفید فعال ممکن است باعث آسیب بافتی بیشتری شوند (فصل ۳). فعال شدن سیستم کمپلمان نیز در آسیب ناشی از ایسکمی / خون‌رسانی مجدد سهیم می‌باشد. پروتئین‌های کمپلمان ممکن است به بافت‌های آسیب‌دیده یا آنتی‌بادی‌های رسوب‌یافته در بافت‌ها متصل شوند و فعال شدن بعدی کمپلمان محصولات جانبی‌ای را تولید می‌کند که آسیب سلولی و التهاب را بدتر می‌کنند.

### استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو به اختلالات سلولی‌ای اشاره دارد که به وسیله ROS القا می‌شوند؛ ROS به گروهی از مولکول‌ها که تحت عنوان رادیکال‌های آزاد شناخته می‌شوند تعلق دارد. آسیب سلولی با واسطه رادیکال آزاد در بسیاری از شرایط مشاهده می‌شود ازجمله: آسیب شیمیایی و آسیب ناشی از پرتوتابی، هیپوکسی، پیرشدن سلولی، آسیب بافتی ناشی از سلول‌های التهابی، و آسیب ناشی از ایسکمی - خون‌رسانی مجدد. در تمام این موارد مرگ سلول ممکن است به شکل نکروز، آپوپتوز، یا الگوی ترکیبی نکروپتوز رخ دهد. رادیکال‌های آزاد مولکول‌های شیمیایی هستند که تنها یک الکترون جفت نشده در اربیتال خارجی خود دارند. این مواد شیمیایی به شدت ناپایدار هستند و به آسانی با مواد شیمیایی آلی و غیرآلی واکنش می‌دهند. هنگامی که این مولکول‌ها در سلول تولید می‌شوند به راحتی به اسیدهای نوکلئیک و انواع پروتئین‌ها و چربی‌های سلول حمله



شکل ۱۷-۲ تولید، دفع و نقش گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) در آسیب سلولی. تولید ROS توسط محرک‌های آسیب‌رسان متعددی تحریک می‌شود. این رادیکال‌های آزاد به دنبال تخریب خودبه‌خودی و توسط سیستم‌های آنزیمی تخصص‌یافته دفع می‌شوند. تولید بیش از حد یا دفع ناکافی این مواد سبب تجمع رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها می‌شود که می‌تواند به لیپیدها (با پراکسیداسیون)، پروتئین‌ها و داکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) صدمه زده و به آسیب سلول منتهی شوند.  $SOD$ ، سوپراکسید دیسموتاز.

جدول ۳-۲ رادیکال‌های آزاد اصلی دخیل در آسیب سلولی

رادیکال آزاد	مکانیسم تولید	مکانیسم حذف	اثر پاتولوژیک
سوپراکسید $O_2^-$	احیای ناکامل $O_2$ در طی فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی؛ توسط فاگوسیت اکسیداز در لکوسیت‌ها	تبدیل شدن $H_2O_2$ و $O_2$ به وسیله سوپراکسید دیسموتاز	آثار مخرب مستقیم بر روی لیپیدها (پراکسیداسیون)، پروتئین‌ها، و DNA
هیدروژن پراکسید ( $H_2O_2$ )	بیشتر از منشأ سوپراکسید با عملکرد سوپراکسید دیسموتاز	تبدیل شدن به $H_2O$ و $O_2$ به وسیله کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز	می‌تواند به $OH$ و $OCI^-$ تبدیل شود که میکروب‌ها و سلول‌ها را نابود می‌کنند.
رادیکال هیدروکسیل ( $OH$ )	توسط واکنش‌های شیمیایی گوناگونی از $H_2O$ ، $H_2O_2$ و $O_2^-$ تولید می‌شود.	توسط گلوکاتایون پراکسیداز به $H_2O$ تبدیل می‌شود.	آثار مخرب مستقیم بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها، و DNA.
پراکسی‌نیتريت ( $ONOO^-$ )	برهم‌کنش $O_2^-$ و NO با واسطه NO سنتاز	توسط آنزیم‌هایی در میتوکندری‌ها و سیتوزول به نیتريت تبدیل می‌شود.	آثار مخرب مستقیم بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها، و DNA.

- تولید رادیکال‌های آزاد تحت شرایط گوناگونی افزایش می‌یابد:
- جذب انرژی تشعشعی (برای مثال نور فرابنفش [UV] یا پرتوی X). اشعه یونیزان قادر است مولکول آب را به رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل ( $OH$ ) و هیدروژن ( $H$ ) هیدرولیز کند.
- متابولیسم آنزیمی مواد شیمیایی برونزاد (از قبیل تتراکلرید کربن، به مطالب زیر مراجعه کنید).
- التهاب که در آن رادیکال‌های آزاد توسط لکوسیت‌ها تولید می‌شوند (فصل ۳).
- خون‌رسانی مجدد بافت‌های ایسکمیک، همان‌طور که توضیح داده شد.
- سلول‌ها مکانیسم‌هایی را برای حذف رادیکال‌های آزاد و به حداقل رساندن اثرات مخرب آنها ایجاد کرده‌اند. رادیکال‌های آزاد ذاتاً ناپایدار بوده و خودبه‌خود از بین می‌روند. همچنین

می‌گردد. واکنش‌های رادیکال‌های آزاد همچنین ممکن است مستقیماً باعث قطعه‌قطعه شدن پلی‌پپتیدها شوند. پروتئین‌های آسیب‌دیده ممکن است نتوانند به درستی تا بخورند و این امر می‌تواند آغازگر پاسخ پروتئین تا نخورده بشود که در ادامه شرح داده می‌شود.

- آسیب DNA. واکنش رادیکال‌های آزاد با تیمین موجود در DNA هسته و میتوکندری موجب شکستن یکی از زنجیره‌های DNA می‌گردد. آسیب‌هایی این چنین به DNA در فرآیند مرگ سلولی، پیری و تغییر ماهیت سلول به سمت بدخیمی دخالت دارند.
- علاوه بر نقش ROS در آسیب سلول و کشتن میکروب‌ها، غلظت‌های اندک ROS در بسیاری از مسیرهای پیام‌رسانی در سلول‌ها و در نتیجه در بسیاری از واکنش‌های فیزیولوژیک نقش دارد. بدین ترتیب این مولکول‌ها به‌طور طبیعی تولید می‌شوند، اما برای اجتناب از اثرات نامطلوب آنها غلظت داخل سلولی این مولکول‌ها در سلول‌های سالم به دقت تنظیم می‌شود.

#### آسیب سلول ناشی از توکسین‌ها

توکسین‌ها، شامل مواد شیمیایی محیطی و مواد تولیدشده توسط پاتوژن‌های عفونی موجب آسیب سلول می‌شوند که به مرگ سلول از طریق نکروز ختم می‌شود. مواد شیمیایی مختلف با یکی از دو مکانیسم کلی زیر باعث آسیب سلولی می‌شوند:

- توکسین‌های با عملکرد مستقیم. بعضی مواد شیمیایی به‌طور مستقیم با ترکیب شدن با یکی از اجزای مولکولی حیاتی یا ارگانل‌های سلولی عمل می‌کنند. برای مثال در مسمومیت با کلرید جیوه (که ممکن است به دنبال خوردن غذاهای دریایی آلوده رخ دهد) (فصل ۸)، جیوه به گروه‌های سولفیدریل موجود در پروتئین‌های مختلف غشای سلولی متصل شده باعث مهار انتقال وابسته به ATP و افزایش نفوذپذیری غشا می‌گردد. تعداد زیادی از داروهای شیمی‌درمانی سرطان با تأثیر مستقیم سم بر سلول‌ها باعث آسیب سلولی می‌شوند. در این گروه همچنین سموم تولید شده به وسیله میکروارگانیسم‌ها (در فصل ۹ شرح داده شده) قرار می‌گیرند. این سموم اغلب با هدف‌گیری مولکول‌های سلول میزبان که برای عملکردهایی ضروری مانند سنتز پروتئین و انتقال یون مورد نیاز هستند، ایجاد آسیب می‌کنند.
- توکسین‌های تأخیری. تعداد زیادی از مواد شیمیایی از لحاظ بیولوژیک در داخل بدن فعال نیستند و باید ابتدا به متابولیت‌های سمی واکنش‌دهنده‌ای که قادر باشند بر

سیستم‌های آنزیمی و غیرآنزیمی متعددی وجود دارند که در غیرفعال کردن واکنش‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد شرکت می‌کنند و برخی اوقات رفتگران رادیکال آزاد نامیده می‌شوند (شکل ۱۷-۲).

- سرعت غیرفعال شدن سوپراکسید به مقدار قابل توجهی در حضور فعالیت سوپراکسید دسموتاز (SOD) افزایش می‌یابد.
- گلوپاتینون (GSH) پراکسیدازها خانواده‌ای از آنزیم‌ها هستند که عملکرد اصلی آنها محافظت از سلول‌ها در مقابل آسیب اکسیداتیو است. برجسته‌ترین عضو این خانواده GSH پراکسیداز ۱ است که در سیتوپلاسم تمام سلول‌ها یافت می‌شود. این آنزیم شکسته شدن  $H_2O_2$  را به وسیله واکنش  $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS-SG + 2H_2O$  کاتالیز می‌کند. نسبت داخل سلولی GSH اکسیده شده به GSH احیاشده بازتابی از فعالیت این آنزیم است و بنابراین نشان‌دهنده توانایی سلول در کاتابولیزه کردن رادیکال‌های آزاد است.
- کاتالاز موجود در پراکسی‌زوم‌ها تجزیه پراکسید هیدروژن را هدایت می‌کند ( $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$ ). این آنزیم یکی از قوی‌ترین آنزیم‌های شناخته شده است که می‌تواند در هر ثانیه میلیون‌ها مولکول  $H_2O_2$  را تجزیه کند.
- آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد یا برون‌زاد (مثل ویتامین‌های E، A، C و بتاکاروتن) ممکن است تولید ریشه‌های آزاد را مهار و یا این ریشه‌ها را پس از تولید غیرفعال نمایند.

#### آسیب سلولی ایمنار شده به وسیله گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن

گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) با تخریب اجزای متعدد سلول‌ها موجب آسیب سلول می‌شوند (شکل ۱۷-۲):

- پراکسیداسیون چربی‌های غشا. پیوندهای دوگانه موجود در لیپیدهای اشباع نشده چندظرفیتی غشا نسبت به حمله رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن آسیب‌پذیرند. واکنش متقابل بین لیپیدها و رادیکال‌های آزاد منجر به تولید پراکسیدها می‌شود که مولکول‌هایی ناپایدار و فعال هستند و واکنش‌های زنجیره‌ای خودتجزیه‌ای را ایجاد می‌کنند. آسیب وارده به غشاهای پلاسمایی و نیز غشاهای میتوکندریایی و لیزوزومی می‌تواند نتایج مخربی در بر داشته باشد، همان‌طور که پیش از این در مبحث ایسکمی و هیپوکسی شرح داده شد.
- ایجاد پیوندهای متقاطع و سایر تغییرات در پروتئین‌ها. رادیکال‌های آزاد ایجاد پیوندهای متقاطع با واسطه گروه‌های سولفیدریل بین پروتئین‌ها را تسهیل می‌کنند و موجب تسهیل فرآیند تجزیه یا کاهش فعالیت آنزیم‌ها

سلول‌های هدف عمل کنند، تبدیل شوند. قابل درک است که چنین سمومی معمولاً بر همان سلول‌هایی اثر می‌گذارند که در داخل آنها فعال شده‌اند. این تغییر معمولاً توسط سیتوکروم P-450 موجود در شبکه آندوپلاسمیک صاف در کبد و سایر اعضا انجام می‌گیرد. اگرچه متابولیت‌ها ممکن است از طریق اتصال کووالانسی مستقیم با پروتئین‌ها و چربی‌ها باعث آسیب غشا و سلول‌ها شوند، اما مهمترین مکانیسم آسیب سلولی ایجاد رادیکال‌های آزاد است. تراکرید کربن ( $CCl_4$ )، که قبلاً مورد استفاده وسیعی در خشک‌شویی قرار می‌گرفت، اما امروز استفاده از آن ممنوع شده است) و استامینوفن که یک داروی ضد درد است به این گروه تعلق دارند. اثر  $CCl_4$  هنوز به عنوان نمونه‌ای از آسیب شیمیایی آموزنده است.  $CCl_4$  عمدتاً در کبد به ریشه آزاد سمی خود تبدیل می‌شود. ریشه‌های آزاد باعث پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی و آسیب سلول می‌شوند. در ظرف کمتر از ۳۰ دقیقه پس از تماس با  $CCl_4$ ، آسیب کافی به شبکه آندوپلاسمی صاف هپاتوسیت‌ها وارد می‌شود به طوری که سنتز آنزیم‌های پروتئینی و پروتئین‌های پلاسما در کبد کاهش می‌یابد؛ و ظرف ۲ ساعت تورم شبکه آندوپلاسمیک صاف و جدا شدن ریبوزوم‌ها از شبکه آندوپلاسمیک صاف رخ می‌دهد. تجمع چربی‌ها در سلول‌های کبد و سایر سلول‌ها به علت عدم توانایی آنها در تولید آپوپروتئین برای ترکیب با تری‌گلیسیریدها و عدم تسهیل ترشح لیپوپروتئین‌ها اتفاق می‌افتد؛ نتیجه این فرآیند ایجاد «کبد چرب» در نتیجه مسمومیت با  $CCl_4$  است. متعاقب این رویدادها آسیب میتوکندری‌ها پدید می‌آید و به علت کاهش منابع ATP، انتقال یون‌ها مختل می‌گردد و سلول به شکلی پیشرونده متورم می‌شود. غشای پلاسمایی به علت ایجاد آلدئیدهای چرب ناشی از پراکسیداسیون چربی‌ها در شبکه آندوپلاسمیک بیشتر دچار آسیب می‌شود. نتیجه نهایی این فرآیند مرگ سلول است.

#### استرس شبکه آندوپلاسمی

تجمع پروتئین‌های بد چین خورده در یک سلول می‌تواند به مسیرهای جبرانی درون شبکه آندوپلاسمی استرس وارد کند و منجر به مرگ سلول توسط آپوپتوز شود. در طی سنتز طبیعی پروتئین چاپرون‌های موجود در ER چین خوردن صحیح پروتئین‌های تازه سنتز شده را کنترل می‌کنند و پلی‌پپتیدهای بد چین خورده یوبی‌کوئیتینه شده و برای پروتئولیز هدف‌گذاری

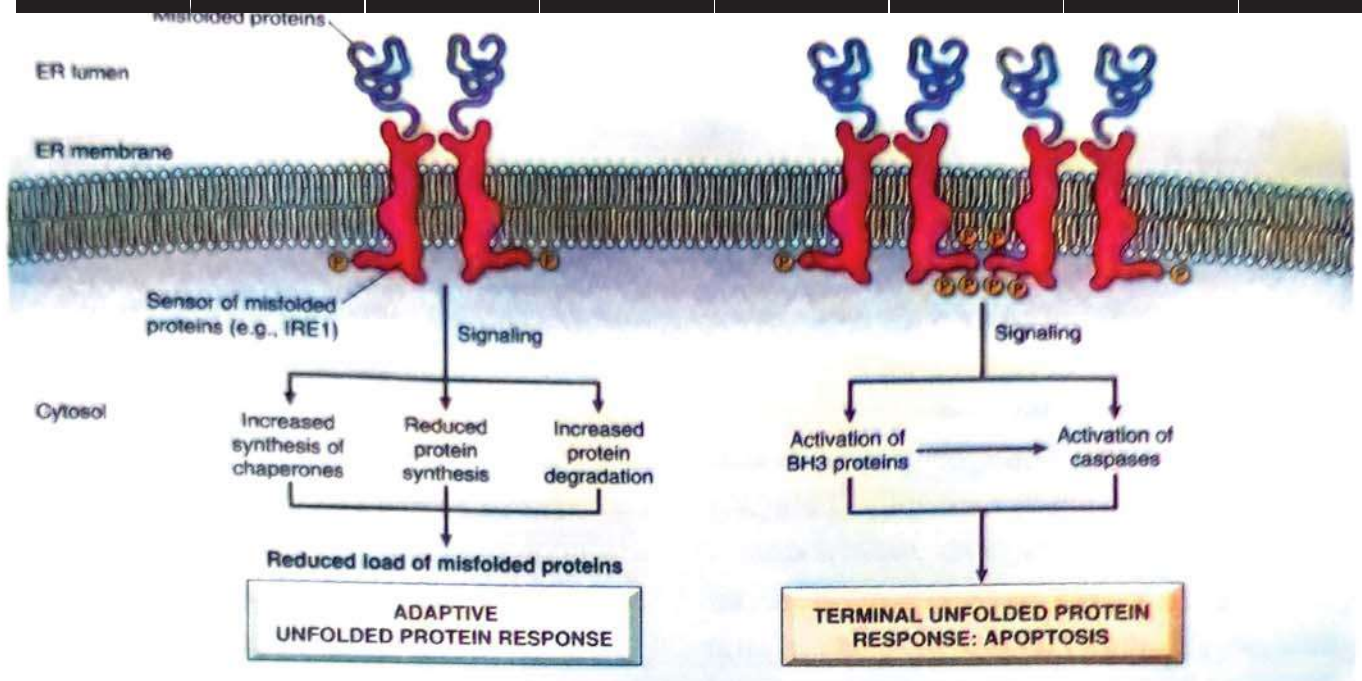
می‌شوند. در صورتی که پروتئین‌های چین نخورده یا بد چین خورده در ER تجمع یابند، در ابتدا پاسخی سلولی را القا می‌کنند که پاسخ پروتئین چین نخورده<sup>۱</sup> نامیده می‌شود (شکل ۱۸-۲). این پاسخ سازگارکننده، مسیرهای پیام‌رسانی‌ای را فعال می‌کند که تولید چاپرون‌ها را افزایش و ترجمه پروتئین را کاهش می‌دهند و به این ترتیب سطوح پروتئین‌های بد چین خورده را در سلول کاهش می‌دهند. زمانی که مقادیر فراوانی پروتئین بد چین خورده در سلول تجمع می‌یابد و پاسخ سازگارکننده نمی‌تواند با آن مقابله کند، پیام‌های تولید شده منتج به فعال‌سازی حسگرهای پروآپتوتیک خانواده فقط -BH3 و نیز فعال‌سازی مستقیم کاسپازها می‌شوند و به این صورت آپوپتوز از مسیر میتوکندریایی (داخلی) اتفاق می‌افتد.

تجمع درون سلولی پروتئین‌های بد چین خورده ممکن است به دلیل اختلالاتی روی دهد که تولید پروتئین‌های بد چین خورده را افزایش می‌دهند یا توان حذف آنها را می‌کاهند. این امر ممکن است حاصل یکی از این اتفاقات باشد: جهش‌های ژنی که منجر به تولید پروتئین‌هایی با عدم توانایی چین خوردن صحیح می‌شوند؛ پیر شدن، که با کاهش ظرفیت اصلاح بدچین‌خوردگی همراه است؛ عفونت‌ها، به خصوص عفونت‌های ویروسی، هنگامی که مقادیر فراوانی از پروتئین‌های میکروبی درون سلول‌ها سنتز می‌شوند (بیش از آنکه سلول بتواند تحمل کند)؛ افزایش تقاضا برای پروتئین‌های ترشحی مثل انسولین در شرایط مقاومت به انسولین؛ و تغییرات در pH درون سلولی و وضعیت ردوکس (اکسیداسیون - احیا). احتمال می‌رود بدچین‌خوردگی پروتئین اختلال سلولی اصلی در چندین بیماری نورودژنراتیو باشد (فصل ۲۳). محرومیت از گلوکز و اکسیژن، همانند آنچه در ایسکمی و هیپوکسی رخ می‌دهد، نیز ممکن است بار پروتئین‌های بدچین‌خورده را افزایش دهد.

بدچین‌خوردگی پروتئین درون سلول‌ها ممکن است با ایجاد کمبود یک پروتئین ضروری یا با القای آپوپتوز موجب بروز یک بیماری شود (جدول ۴-۲).

- پروتئین‌های بدچین‌خورده اغلب فعالیت خود را از دست می‌دهند و به سرعت تخریب می‌شوند که هر دو مورد موجب ازدست رفتن عملکرد می‌شوند. اگر این عملکرد ازدست رفته ضروری باشد، آسیب سلولی را در پی خواهد داشت. یک بیماری مهم که در آن چنین اتفاقی روی می‌دهد سیستمیک فیبروزیس است؛ این بیماری به دلیل جهش‌های موروثی در یک پروتئین ناقل غشایی روی می‌دهد که مانع از چین‌خوردگی طبیعی آن می‌شوند.

۱- unfolded protein response



شکل ۱۸-۲ پاسخ پروتئین چین نخورده و استرس شبکه اندوپلاسمی ER. حضور پروتئین‌های بدچین خورده در ER توسط حسگرهای موجود در غشای ER شناسایی می‌شود؛ از جمله این حسگرها می‌توان به کیناز IRE-1 اشاره کرد که اولیگومرهایی را تشکیل می‌دهد که با فسفریلاسیون فعال می‌شوند. این اتفاق موجب شروع یک پاسخ پروتئین چین نخورده می‌شود؛ این پاسخ می‌تواند از سلول در مقابل نتایج زیانبار حضور پروتئین‌های بدچین خورده محافظت کند. هنگامی که مقدار پروتئین‌های بدچین خورده بسیار بیش‌تر از توان اصلاح آنها می‌گردد، فعال شدن بیشتر حسگرهای ER، مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را فعال می‌کند و سلولی که به شکلی غیرقابل ترمیم آسیب‌دیده است می‌میرد؛ این رخداد تحت عنوان پاسخ نهایی پروتئین چین نخورده نیز شناخته می‌شود.

جدول ۴-۲ بیماری‌های ایجاد شده به دلیل پروتئین‌های بدچین خورده\*

بیماری	پروتئین درگیر	پاتوژنز (بیماری‌زایی)
بیماری‌های ایجاد شده به دلیل پروتئین‌های جهش‌یافته‌ای که تجزیه شده و دچار کمی‌د می‌شوند		
سیستیک فیبروزیس	CFTR	فقدان CFTR منجر به نقص در انتقال کلر و مرگ سلول‌های درگیر می‌شود
هیپرکلسترولمی فAMILIAL	گیرنده LDL	فقدان گیرنده LDL منجر به هیپرکلسترولمی می‌شود
بیماری تای - ساکس	زیر واحد $\beta$ هگزوز آمینیداز	فقدان آنزیم لیزوزومی منجر به ذخیره گانگلیوزیدها GM2 در نورون‌ها می‌شود.
بیماری‌های ایجاد شده به دلیل پروتئین‌های بدچین خورده‌ای که منجر به ازدست رفتن سلول‌ها توسط استرس ER می‌شوند		
رتینیت پیگمنتوزا	رودوپسین	چین خوردگی نامناسب رودوپسین منجر به ازدست رفتن گیرنده نوری و مرگ سلول می‌شود و در نهایت ایجاد نابینایی می‌کند
بیماری کروتزفلد - جاکوب	پریون‌ها	چین خوردگی نامناسب PrPsc منجر به مرگ سلول نورونی می‌شود
بیماری آلزایمر	پپتید $A\beta$	چین خوردگی نامناسب پپتید $A\beta$ منجر به تجمع آنها درون نورون‌ها و آپوپتوز می‌شود
بیماری‌های ایجاد شده به دلیل پروتئین‌های بدچین خورده‌ای که منجر به ازدست رفتن سلول به دلیل استرس ER و نقص عملکردی پروتئین می‌شوند		
نقص آلفا-۱-آنتی‌تریپسین	آلفا-۱-آنتی‌تریپسین	ذخیره پروتئین غیر عملکردی در هپاتوسیت‌ها منجر به آپوپتوز می‌شود؛ نبود فعالیت آنزیمی در ریه‌ها موجب تخریب بافت الاستیک و در نهایت امفیزم می‌شود.

\* نمونه‌های تشریحی و منتخب از بیماری‌ها نشان داده شده‌اند که احتمال می‌رود در آنها بدچین خوردگی پروتئین مکانیسم اصلی اختلال عملکردی یا آسیب سلول یا بافت است. CFTR، تنظیم‌کننده هدایت تراغشایی سیستیک فیبروزیس؛ LDL، لیپو پروتئین با غلظت پایین.

این واکنش‌های ایمنی آسیب‌رسان بحث عنوان بی‌حساسیتی طبقه‌بندی می‌شوند. مکانیسم‌ها و اهمیت آنها در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفته است.

### وقایع مشترک در آسیب سلول با علل گوناگون

در بحث پیشین مکانیسم‌های آسیب سلول را براساس علت آغازگر بررسی کردیم و مسیرهای اصلی آسیب را که در موقعیت‌های پاتوفیزیولوژیک گوناگون رخ می‌دهند برجسته نمودیم. برخی اختلالات فارغ از علت، نشان‌دهنده آسیب سلول هستند و بنابراین در طیفی از موقعیت‌های پاتولوژیک دیده می‌شوند. دو مورد از این تغییرات در ادامه شرح داده می‌شوند.

#### اختلال عملکرد میتوکندری

میتوکندری‌ها را می‌توان "کارخانجات کوچکی" در نظر گرفت که انرژی حیات‌بخش را به شکل ATP تولید می‌کنند. به همین دلیل شگفت‌انگیز نیست که این اندامک‌ها نقش حیاتی در آسیب و مرگ سلول ایفا می‌کنند. میتوکندری‌ها به محرک‌های آسیب‌زای گوناگونی نظیر هیپوکسی، سموم شیمیایی و تابش اشعه حساس هستند (شکل ۱۹-۲). تغییرات میتوکندریایی در نکروز و آپوپتوز رخ می‌دهند. این تغییرات ممکن است سبب ایجاد اختلالات بیوشیمیایی متعددی شوند:

- نقص فسفریلاسیون اکسیداتیو سبب تخلیه پیش‌رونده ATP و نکروز سلول که پیش‌تر توضیح داده شد می‌شود.
- فسفریلاسیون اکسیداتیو غیرطبیعی سبب تشکیل گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن نیز می‌شود که اثرات مخرب فراوانی دارند (همان‌طور که پیش از این شرح داده شد).
- آسیب به میتوکندری اغلب سبب شکل‌گیری کانال با قدرت هدایت بالا در غشای میتوکندری می‌شود که منفذ نفوذپذیری میتوکندریایی خوانده می‌شود. باز شدن این کانال سبب از بین رفتن عملکرد غشای میتوکندری و تغییرات pH می‌شود که باعث اختلال بیشتر در فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌شوند.
- میتوکندری همچنین پروتئین‌هایی مانند سیتوکروم c دارد که وقتی به درون سیتوپلاسم آزاد می‌شوند به سلول خبر از وجود یک آسیب داخلی داده و مسیر آپوپتوز را فعال می‌کنند (همان‌طور که پیش از این توضیح داده شد).

#### نقص در نفوذپذیری غشا

افزایش نفوذپذیری غشا که در نهایت سبب آسیب قابل توجه

برخی از بیماری‌ها از جمله اختلالات نورودژنراتیوی همچون بیماری آلزایمر، بیماری هانتینگتون، و بیماری پارکینسون و نیز عامل زمینه‌ساز دیابت نوع ۲ شناخته می‌شود (جدول ۴-۲).

همان‌طور که در ادامه این فصل بحث شده است، پروتئین‌هایی که به شکل نامناسبی چین خورده‌اند، می‌توانند در بافت‌های خارج سلولی نیز تجمع یابند، مانند آنچه در آمیلوئیدوز رخ می‌دهد.

#### آسیب DNA

قرارگرفتن سلول‌ها در معرض پرتوتابی یا مواد شیمی درمانی، تولید درون‌سلولی ROS، و کسب جهش‌ها، همگی ممکن است موجب القای آسیب DNA شوند که در صورت شدید بودن منجر به مرگ آپوپتوزی [سلول] می‌گردد. آسیب وارده به DNA از طریق پروتئین‌های نگهبان درون‌سلولی حس می‌شود؛ این پروتئین‌های نگهبان موجب هدایت پیام‌هایی می‌شوند که خود منجر به تجمع پروتئین p53 می‌گردند. p53 در ابتدا چرخه سلولی را متوقف می‌کند (در مرحله G1) و به این ترتیب به DNA اجازه می‌دهد پیش از همانندسازی ترمیم شود (فصل ۶). با این حال اگر آسیب به قدری شدید باشد که نتوان با موفقیت آن را ترمیم کرد، p53 آپوپتوز را آغاز می‌کند و این کار را اساساً با تحریک پروتئین‌های حسگر فقط BH3- انجام می‌دهد که در نهایت اعضای پروآپوپتوتیک خانواده Bcl-2 یعنی Bax و Bak را فعال می‌کند. زمانی که p53 جهش یافته است یا حضور ندارد (همان‌طور که در برخی سرطان‌ها رخ می‌دهد)، سلول‌های دارای DNA آسیب‌دیده که در شرایط عادی دچار آپوپتوز می‌شدند، به حیات خود ادامه می‌دهند. در چنین سلول‌هایی آسیب DNA ممکن است موجب جهش یا بازآرایی DNA (مثل ترانس لوکاسیون) شود که منجر به تغییر شکل نئوپلاستیک خواهد شد (فصل ۶).

#### التهاب

یک علت شایع آسیب سلول‌ها و بافت‌ها واکنش التهابی است؛ این واکنش التهابی توسط پاتوژن‌ها، سلول‌های نکروتیک، و پاسخ‌های نامنظم ایمنی مثلاً در بیماری‌های خودایمنی و آلرژی‌ها ایجاد می‌گردد. در تمامی این شرایط، سلول‌های التهابی از جمله نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها محصولات را ترشح می‌کنند که برای تخریب میکروب‌ها تکامل یافته‌اند اما ممکن است به بافت‌های میزبان نیز آسیب برسانند.

ایسکمی) شود. فعال شدن آنزیم‌های سولول و مرگ سلول در نتیجه نکروز می‌گردد. آنزیمی اجزای سلول و مرگ سلول در نتیجه نکروز می‌گردد.

## خلاصه

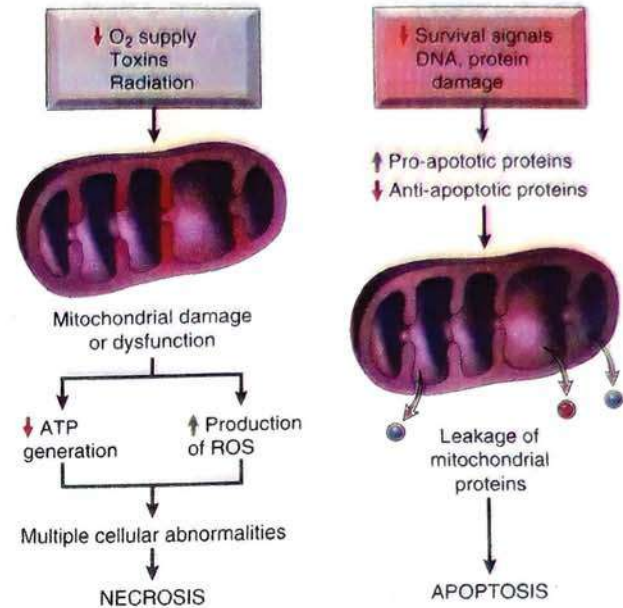
### مکانیسم‌های آسیب سلولی

- وقایع آغازگر متفاوتی با مکانیسم‌های گوناگون موجب آسیب و مرگ سلول می‌شوند.
- هیپوکسی و ایسکمی منجر به تخلیه ATP و نارسایی بسیاری از عملکردهای وابسته به انرژی می‌شوند که در ابتدا منجر به آسیب و در صورت عدم اصلاح، منجر به نکروز می‌شود.
- در آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد، بازگشت جریان خون به یک بافت ایسکمیک با افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) و با ایجاد التهاب موجب تشدید آسیب می‌شود.
- استرس اکسیداتیو به تجمع گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) اشاره دارد که می‌توانند به لیپیدها، پروتئین‌ها، و DNA سلولی آسیب وارد کنند و با چندین علت آغازگر در ارتباط هستند.
- بدچین‌خوردگی پروتئین موجب تخلیه پروتئین‌های ضروری می‌شود و اگر پروتئین‌های بدچین‌خورده درون سلول‌ها تجمع یابند، منجر به آپوپتوز می‌شوند.
- آسیب DNA (مثلاً به وسیله پرتوتابی) در صورت ترمیم نشدن می‌تواند آپوپتوز را نیز القا کند.
- التهاب همراه با آسیب سلول است چرا که محصولات لکوسیت‌های التهابی، عملکردهای آسیب‌رسان دارند.

اینک بحث آسیب سلول و مرگ سلول را جمع‌بندی نمودیم. همان‌طور که دیدیم این فرآیندها علت ریشه‌ای بسیاری از بیماری‌های شایع هستند. این فصل را با بررسی مختصر سه فرآیند دیگر به پایان می‌رسانیم: سازگاری سلولی با استرس؛ تجمع داخل سلولی مواد گوناگون و رسوب خارج سلولی کلسیم که هر دوی آنها اغلب همراه با آسیب سلول هستند؛ و پیرشدن [سلول].

### سازگاری سلول با استرس

سازگاری عبارت است از تغییرات قابل برگشت در تعداد، اندازه،



شکل ۱۹-۲ نقش میتوکندری در آسیب و مرگ سلول. محرک‌های آسیب‌رسان متعددی میتوکندری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند و اختلال آنها سبب نکروز یا آپوپتوز می‌شود. این مسیر آپوپتوز بعداً به تفصیل بحث خواهد شد. ATP، آدنوزین تری فسفات؛ ROS، گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن.

غشا می‌شود ویژگی ثابت بسیاری از اشکال آسیب سلولی است که به نکروز می‌انجامند. مهمترین محل آسیب غشا در طی آسیب سلول، غشای میتوکندری، غشای پلاسمایی و غشای لیزوزوم‌ها هستند. همان‌طور که پیش از این مشاهده کردید، افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی و غشاهای لیزوزومی از خصوصیات آپوپتوز نمی‌باشد.

- آسیب غشای میتوکندری. همانگونه که در قسمت‌های قبلی اشاره شد، آسیب غشای میتوکندری منجر به کاهش تولید ATP می‌شود که با اثرات زیان‌بار فراوانی همراه است و به نکروز ختم می‌شود.
- آسیب غشای پلاسمایی. آسیب غشای پلاسمایی منجر به کاهش تعادل اسموتیک و ورود مایعات و یون‌ها و نیز کاهش محتویات سلول‌ها می‌شود. همچنین ممکن است سلول‌ها متابولیت‌هایی را که برای بازسازی ATP حیاتی هستند از دست داده و بدین ترتیب ذخایر انرژی سلول بیشتر کاهش یابد.

- آسیب به غشای لیزوزوم‌ها منجر به نشت آنزیم‌های آنها به داخل سیتوپلاسم و فعال شدن اسید هیدرولازها در pH اسیدی داخل سلول‌های آسیب‌دیده (مثل سلول‌های دچار



شکل ۲۰-۲ هیپرتروفی فیزیولوژیک رحم در طی بارداری. (A) نمای ظاهری یک رحم طبیعی (سمت راست) و یک رحم باردار (سمت چپ) که به علت خونریزی پس از زایمان برداشته شده است. (B) سلول‌های عضلانی صاف کوچک و دوکی شکل رحم طبیعی. این سلول را با شکل (C) که یک سلول عضلانی صاف حجیم و بزرگ هیپرتروفیه رحم باردار است، مقایسه کنید (B و C با همان بزرگنمایی).

فوتوپ، فعالیت متابولیک، یا عملکرد سلول‌ها در پاسخ به تغییرات به وجود آمده در محیط اطرافشان. سازگاری فیزیولوژیک معمولاً خود را به صورت پاسخ سلول‌ها به محرک‌های طبیعی هورمونی یا میانجی‌های شیمیایی درون‌زاد (برای مثال بزرگ شدن پستان و رحم در طی حاملگی در پاسخ به محرک هورمونی) یا نیازهای استرس مکانیکی (مثلاً در مورد استخوان‌ها و عضلات) نشان می‌دهند. در سازگاری‌های پاتولوژیک، پاسخ سلول به نوعی است که سلول را قادر می‌سازد تا ساختمان و عملکرد خود را تعدیل نموده و بدین ترتیب از آسیب‌رهایی یابد اما به خرج از دست دادن عملکرد طبیعی سلول‌ها؛ مثلاً متابلازمی سنگفرشی اپی‌تلیوم برونکیال در افراد سیگاری. سازگاری‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک می‌توانند به شکل‌های مختلفی که در ادامه شرح داده می‌شوند، صورت بگیرند.

### هیپرتروفی

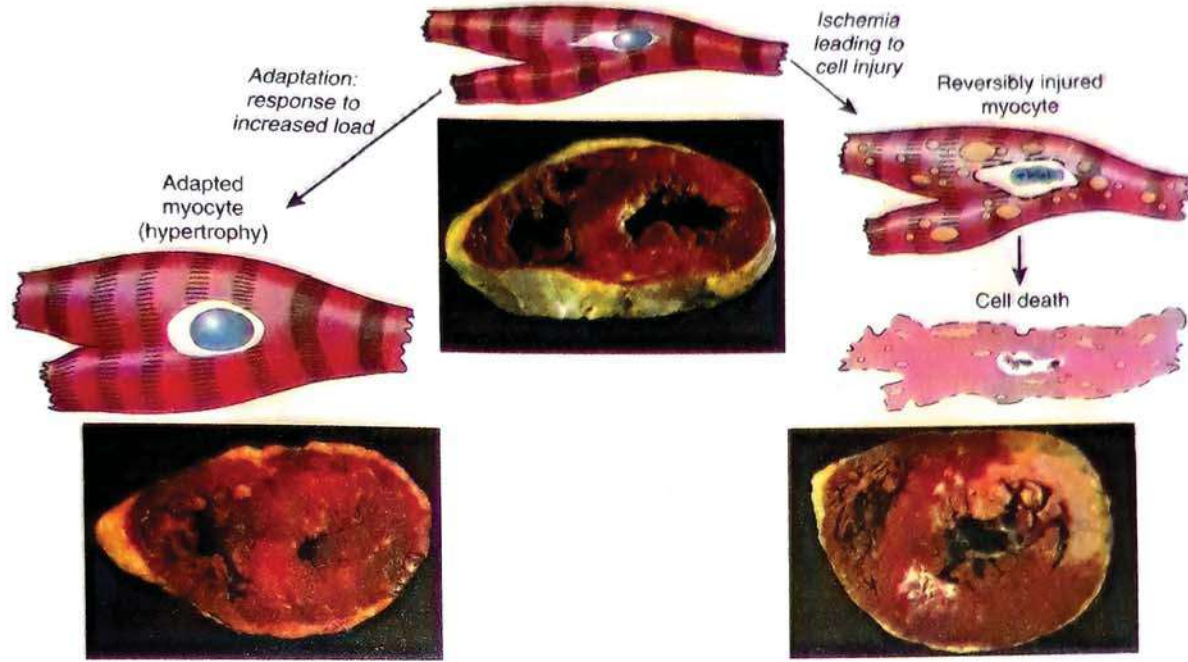
هیپرتروفی به افزایش اندازه سلول‌ها اطلاق می‌گردد که منجر به افزایش اندازه عضو نیز می‌شود. در مقابل، هیپرپلازی (که بعداً شرح داده می‌شود) با افزایش تعداد سلول‌ها مشخص می‌گردد. به بیان دیگر، در هیپرتروفی خالص، هیچ سلول جدیدی به وجود نمی‌آید و فقط سلول‌ها بزرگ‌تر شده‌اند و این افزایش حجم نیز به علت افزایش سنتز اندامک‌ها و پروتئین‌های ساختمانی رخ می‌دهد. هیپرپلازی نوعی سازش در سلول‌هایی است که قادر به

تکثیر می‌باشند، در حالی که هیپرتروفی زمانی رخ می‌دهد که سلول‌ها ظرفیت محدودی برای تقسیم‌شدن دارند. ممکن است هیپرتروفی و هیپرپلازی به‌طور هم‌زمان رخ دهند که واضحاً هر دو سبب بزرگ شدن عضو می‌شوند.

هیپرتروفی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و به دلیل افزایش نیاز سلولی و یا تحریک عامل رشد یا هورمون روی می‌دهد.

- افزایش اندازه فیزیولوژیک رحم در طول حاملگی در نتیجه تحریک استروژنی عضلات صاف در هر دو جهت هیپرتروفی و هیپرپلازی عضلات صاف رخ می‌دهد (شکل ۲۰-۲). در مقابل، سلول‌های عضلانی مخطط قلب و عضله اسکلتی در پاسخ به افزایش نیاز عملکردی فقط می‌توانند دچار هیپرتروفی شوند، چون در دوران بزرگسالی این سلول‌ها توانایی تقسیم شدن را ندارند. یک وزنه‌بردار حرفه‌ای نیز تنها هنگامی می‌تواند به فیزیکی مطلوب بدنی دست پیدا کند که تک‌تک سلول‌های عضلانی اسکلتی وی از طریق افزایش بار کاری دستخوش هیپرتروفی شوند.

- نمونه هیپرتروفی سلولی پاتولوژیک عبارتند از بزرگ شدن قلب که در نتیجه افزایش فشارخون یا بیماری دریچه‌آئورت (شکل ۲۱-۲) رخ می‌دهد. تفاوت بین سلول‌های طبیعی، سازگار یافته و سلول‌های آسیب‌دیده به شکل غیرقابل برگشت با نشان دادن پاسخ‌های قلب به انواع مختلف استرس، تشریح گشته است. میوکاردی که در



شکل ۲۱-۲ ارتباط بین سلول‌های میوکارد طبیعی، سازگار یافته، سلول‌های دچار آسیب قابل برگشت و سلول‌های مرده. سازگاری سلولی نمایش داده شده در این شکل، هیپرتروفی است، نوع آسیب قابل برگشت ایسکمی است، و آسیب غیرقابل برگشت نکروز ایسکمیک انعقادی است. در نمونه هیپرتروفی میوکارد (سمت چپ و پایین)، ضخامت جدار بطن چپ بیشتر از ۲ cm است (ضخامت جدار بطن چپ در حالت طبیعی ۱-۱/۵ cm است) میوکاردی که دچار آسیب قابل برگشت شده است تأثیر عملکردی را بدون هرگونه تغییرات در زیر میکروسکوپ نوری یا تغییرات ظاهری یا تغییرات قابل برگشت شبیه تورم سلولی و تغییر چربی (در اینجا نشان داده شده است) نشان می‌دهد. در نمونه‌ای که نشان‌دهنده نکروز است (سمت راست و پایین) ناحیه روشن واقع در سرتاسر قسمت خلفی - جانبی جدار بطن چپ، انفارکتوس حاد میوکارد را نشان می‌دهد. هر سه مقطع عرضی میوکارد با تری فنیل ترازولیمو رنگ آمیزی شده‌اند، این ماده یک سوپسترای آنزیمی است که میوکارد زنده را به رنگ ارغوانی رنگ آمیزی می‌کند. عدم رنگ شدن نشان‌دهنده فقدان آنزیم پس از مرگ سلولی است.

مسیرهای انتقال پیام سبب القای تعدادی از ژن‌ها شده و بدین ترتیب سبب تحریک ساخت تعداد زیادی از پروتئین‌های سلولی از جمله فاکتورهای رشد و پروتئین‌های ساختمانی می‌شوند. نتیجه این امر ساخت پروتئین‌ها و میوفیلان‌های بیشتر در هر سلول می‌باشد که سبب افزایش نیروی تولیدی در هر انقباض می‌گردد و این امر به نوبه خود سلول را در مقابله با نیاز کاری افزایش یافته توانمند می‌سازد. همچنین ممکن است تغییری در تولید پروتئین‌های انقباضی نوع بالغین به سمت تولید انواع جنینی شود. برای مثال، در طی هیپرتروفی عضله، زنجیره‌های سنگین میوزین از نوع  $\beta$  جایگزین زنجیره‌های سنگین  $\alpha$  می‌شوند، زنجیره‌های  $\beta$  بسیار آهسته‌تر منقبض شده و این انقباض با صرف انرژی کمتری همراه است.

سازگاری با استرس مثل هیپرتروفی، در صورت برطرف نشدن استرس می‌تواند منجر به آسیب عملکردی قابل توجه سلول

معرض افزایش مداوم بار کاری قرار گرفته است، همانند آنچه در هیپرتانسیون یا یک دریچه باریک شده (استنوتیک) دیده می‌شود، با رفتن به سمت هیپرتروفی برای تولید نیروی انقباضی قوی‌تر مورد نیاز، با استرس سازگاری می‌یابد. از طرفی دیگر اگر میوکارد به دلیل انسداد یک شریان کرونر در معرض جریان خون کاهش یافته قرار بگیرد (ایسکمی)، سلول‌های عضلانی دچار آسیب می‌شوند.

مکانیسم‌های مسئول هیپرتروفی قلب حداقل شامل دو نوع پیام می‌باشند: محرک‌های مکانیکی مانند کشش مکانیکی، و محرک‌های تروپیک که عمدتاً واسطه‌های محلولی نظیر فاکتورهای رشد و هورمون‌های آدرنرژیک می‌باشند که رشد سلول را تحریک می‌نماید. محرک‌های مذکور با فعال کردن

که به‌طور طبیعی به شدت به وسیله اثر تحریکی هورمون‌های هیپوفیز و استروژن تخمدان و اثر مهارى پروژسترون تنظیم می‌شود. با این حال، در صورتی که تعادل بین اثرات استروژن و پروژسترون بهم بخورد، منجر به هیپرپلازی اندومتر می‌شود. هیپرپلازی اندومتر یک علت شایع خونریزی غیرطبیعی قاعدگی می‌باشد. هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مثال شایع دیگری از هیپرپلازی پاتولوژیک است که در پاسخ به تحریک هورمونی آندروژن‌ها، القا می‌گردد. تحریک توسط فاکتورهای رشد در هیپرپلازی همراه با برخی عفونت‌های خاص ویروسی نیز مشاهده می‌گردد؛ برای مثال، پاپیلوما ویروس‌ها با ایجاد توده‌هایی از بافت اپی‌تلیوم هیپرپلاستیک باعث ایجاد زگیل پوستی و ثورات مخاطی می‌گردند. در این حالت، فاکتورهای رشد ممکن است توسط ژن‌های ویروس یا سلول‌های آلوده به ویروس تولید شوند.

توجه به این نکته مهم است که در تمام این نمونه‌ها، فرآیند هیپرپلازی تحت کنترل باقی می‌ماند و با قطع پیام‌های آغازگر آن، هیپرپلازی ناپدید می‌گردد. این حساسیت به مکانیسم‌های کنترل‌کننده طبیعی رشد باعث افتراق هیپرپلازی خوش‌خیم پاتولوژیک از سرطان می‌شود که در آن مکانیسم‌های کنترل‌کننده رشد از تنظیم خارج شده یا غیرمؤثر می‌شوند (فصل ۶). با وجود این، در بسیاری از موارد هیپرپلازی پاتولوژیک، محیط مستعدی را فراهم می‌نماید که می‌تواند در نهایت منجر به تکثیر سرطانی سلول‌ها گردد. بنابراین بیماران دچار هیپرپلازی اندومتر در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان اندومتر هستند (فصل ۱۹).

### آتروفی

کوچک شدن اندازه سلول به علت کاهش مواد سلولی را آتروفی می‌گویند. هنگامی که تعداد معینی از سلول‌های یک عضو گرفتار شوند، کل عضو یا بافت کوچک می‌شود و آتروفی رخ می‌دهد (شکل ۲۲-۲). اگر چه ممکن است عملکرد سلول‌های آتروفیک کاهش یابد، اما این سلول‌ها، سلول‌های مرده نیستند.

علل آتروفی عبارتند از: کاهش بار کاری سلول (مثل بی‌حرکت کردن یک اندام برای بهبود شکستگی)، از دست دادن عصب‌دهی، کاهش خون‌رسانی، تغذیه ناکافی، از دست دادن تحریک اندوکراین و فرآیند پیری (آتروفی ناشی از پیری). اگر چه بعضی از این محرک‌ها، فیزیولوژیک (برای مثال از دست دادن تحریک هورمونی در دوران یائسگی) و بعضی پاتولوژیک (مانند از دست دادن عصب) هستند، ولی تغییرات بنیادی سلول‌ها

شود. مکانیسم دقیق هیپرتروفی هر چه که باشد، برای افزایش توده سلولی حدی وجود دارد که پس از آن حد، بزرگ شدن توده عضلانی نمی‌تواند افزایش نیاز عملکردی را جبران کند. در مورد هیپرتروفی عضلات قلب، در این مرحله تعدادی تغییرات استحالته‌ای (دژنراتیو) در فیبرهای میوکارد روی می‌دهد که مهمترین آنها، تخریب و ازدست دادن میوفیبریل‌های انقباضی سلول است. عواملی که هیپرتروفی را محدود می‌سازند و باعث تغییرات قهقراپی می‌گردند به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. ممکن است محدود شدن خون‌رسانی به الیاف بزرگ شده، یا محدودیت توانایی میتوکندری برای تولید ATP، یا محدودیت در سیستم بیوسنتز سلول برای تولید پروتئین‌های انقباضی یا سایر اجزای اسکلت سلولی علت این امر باشد. نتیجه نهایی این تغییرات عبارت است از اتساع بطن و در نهایت نارسایی قلب.

### هیپرپلازی

هیپرپلازی افزایش تعداد سلول‌های یک اندام است که برپایه افزایش تکثیر سلول‌های تمایز یافته یا در برخی موارد سلول‌های پیش‌ساز کمتر تمایز یافته استوار است. همانگونه که در بالا ذکر شد، هیپرپلازی زمانی روی می‌دهد که بافت‌ها حاوی جمعیت سلولی قادر به تکثیر باشند؛ ممکن است هیپرپلازی همراه با هیپرتروفی و اغلب در پاسخ به همان محرک‌ها رخ دهد. هیپرپلازی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد. در هر دو حالت، عوامل رشد تولیدشده توسط انواع گوناگونی از سلول‌ها سبب افزایش تکثیر سلولی می‌شوند.

- دو نوع هیپرپلازی فیزیولوژیک عبارتند از (۱) هیپرپلازی هورمونی، که بهترین مثال آن تکثیر اپی‌تلیوم غدد پستانی زن طی دوران بلوغ و حاملگی است؛ و (۲) هیپرپلازی جبرانی، که زمانی اتفاق می‌افتد که قسمتی از یک بافت دچار بیماری شده یا برداشته شود. برای مثال زمانی که قسمتی از کبد برداشته شود، ظرف ۱۲ ساعت، فعالیت میتوزی در سلول‌های باقیمانده شروع می‌شود و در نهایت کبد را به اندازه طبیعی خود می‌رساند. محرک ایجاد هیپرپلازی در این مورد فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی هستند که توسط سلول‌های کبدی باقیمانده و توسط سلول‌های غیرپارانشیمال کبد تولید می‌شوند (فصل ۳). بعد از بازسازی توده کبدی، تکثیر سلولی به وسیله انواعی از مهارکننده‌های رشد متوقف می‌شود.
- اکثر اشکال هیپرپلازی پاتولوژیک مواردی هستند که به علت تحریک شدید عوامل هورمونی یا فاکتورهای رشد رخ می‌دهند. برای مثال، پس از یک دوره قاعدگی طبیعی یک فعالیت تکثیری انفجاری در اپی‌تلیوم اندومتر روی می‌دهد



شکل ۲۲-۲ آتروفی در مغز. (A) مغز طبیعی یک بزرگسال جوان. (B) آتروفی مغز در یک مرد ۸۲ ساله مبتلا به بیماری آترواسکروتنیک. آتروفی مغز ناشی از فرایند پیری و کاهش خونرسانی مغز است. توجه کنید که کاهش توده عصبی مغز، شکنج را باریک و شیارهای مغزی را پهن می‌کند. به منظور رؤیت سطح مغز، پرده‌های منژ نیمکره‌های راست هر دو شکل برداشته شده‌اند.

### مقایله‌زی

مقایله‌زی یک تغییر قابل برگشت است که طی آن یک نوع سلول بالغ (اپی‌تلیال یا مزانشیمال) با نوع دیگری سلول بالغ جایگزین می‌گردد. این تغییر نیز یک فرآیند سازگاری سلولی است که طی آن یک نوع سلول که نسبت به یک استرس خاص حساس است با نوع دیگری که بهتر می‌تواند شرایط نامناسب محیطی را تحمل کند، جایگزین می‌گردد. تصور می‌شود که این فرآیند در دنیال برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادین برای تمایز یافتن در مسیری جدید رخ می‌دهد تا اینکه تغییری فنوتیپی (تمایز مجدد) در سلول‌های تمایز یافته فعلی باشد.

نمونه ساده مقایله‌زی اپی‌تلیال را در سیگاری‌های حرفه‌ای به صورت تغییر بافت سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی می‌توان مشاهده نمود؛ سلول‌های اپی‌تلیال نای و برونش‌ها که به‌طور طبیعی استوانه‌ای مژه‌دار هستند، به‌طور موضعی یا منتشر به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی مطابق جایگزین می‌گردند (شکل ۲۳-۲). احتمالاً اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق قوی‌تر، قادر است مواد شیمیایی موجود در دود سیگار را بهتر از اپی‌تلیوم شکننده تخصص یافته تحمل کند. اگر چه اپی‌تلیوم سنگفرشی متاپلاستیک بهتر می‌تواند در این شرایط زندگی کند، اما مکانیسم تدافعی مهم از قبیل ترشح موکوس و عمل پاکسازی ذرات توسط مژه‌ها از دست رفته است. بنابراین مقایله‌زی اپی‌تلیال یک شمشیر دو لبه است. از آنجایی که ویتامین A برای تمایز طبیعی اپی‌تلیوم ضروری است، کمبود آن می‌تواند سبب ایجاد مقایله‌زی اسکواموس اپی‌تلیوم تنفسی شود. مقایله‌زی

مشابه است. این پدیده در واقع، عقب‌نشینی سلول به یک حجم کوچکتر است که در آن اندازه، هنوز بتواند امکان حیات داشته باشد. در این وضعیت یک تعادل جدید بین اندازه سلول و کاهش تغذیه، خونرسانی یا تحریک تروفیک برقرار می‌شود.

مکانیسم‌های آتروفی ترکیبی از کاهش ساخت پروتئین و افزایش تجزیه پروتئین در سلول‌ها می‌باشند.

- ساخت پروتئین به علت کاهش فعالیت متابولیک کاهش می‌یابد.
- تخریب پروتئین‌های سلول عمدتاً توسط مسیریوبی‌کوئیتین - پروتازوم رخ می‌دهد. کمبود مواد مغذی و عدم استفاده از عضو با فعال کردن یوبی‌کوئیتین لیگازها باعث اتصال نسخه‌های متعددی از پپتیدهای کوچک یوبی‌کوئیتین به پروتئین‌های سلول شده و بدین ترتیب مورد هدف تخریب در پروتازوم‌ها قرار می‌گیرند. تصور بر این است که این مسیر مسئول پروتئولیز تشدید شده در حالت‌های کاتابولیک مثل کاشکسی سرطان می‌باشد.
- در بسیاری از شرایط، آتروفی همراه با اتوفازی (خودخواری) و افزایش تعداد و اکونل‌های خودخوار می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، اتوفازی (خودخواری) فرآیندی است که در آن سلول گرسنه در تلاش برای یافتن مواد مغذی و ادامه حیات خود، محتویاتش را می‌خورد.

## سازگاری سلول با استرس

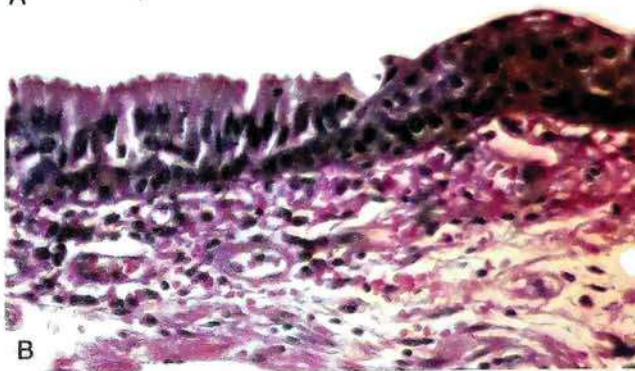
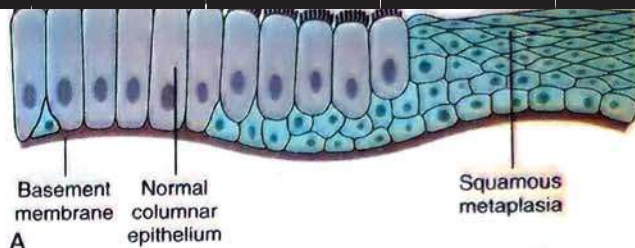
- هیپرتروفی: افزایش اندازه سلول و عضو، اغلب در پاسخ به افزایش بار کاری؛ توسط عوامل رشد تولید شده در پاسخ به استرس مکانیکی یا سایر محرک‌ها القا می‌شود؛ در بافت‌هایی که قادر به تقسیم سلولی نیستند رخ می‌دهد.
- هیپرپلازی: افزایش تعداد سلول‌ها در پاسخ به هورمون‌ها و سایر فاکتورهای رشد؛ در بافت‌هایی که سلول‌های آنها قادر به تقسیم سلولی هستند و یا مقادیر زیادی سلول بنیادین بافتی دارند رخ می‌دهد.
- آتروفی: کاهش اندازه سلول و عضو در نتیجه کاهش عرضه مواد مغذی یا عدم استفاده از عضو؛ همراه با کاهش ساخت و افزایش تخریب پروتئولیتیک اندامک‌های سلول و اتوفاژی.
- متاپلازی: تغییر در فنوتیپ سلول‌های تمایز یافته، اغلب پاسخی به تحریک مزمن است که باعث می‌شود سلول‌ها، استرس را بهتر تحمل کنند؛ معمولاً در نتیجه تغییر مسیر تمایز سلول‌های بنیادی بافت رخ می‌دهد؛ ممکن است باعث کاهش عملکرد یا افزایش احتمال تغییر شکل به بدخیمی گردد.

## تجمعات داخل سلولی

در برخی موارد ممکن است سلول‌ها مقادیر غیرطبیعی از مواد مختلف را در خود جمع کنند. این مواد ممکن است برای سلول ضرری نداشته باشند یا اینکه درجات مختلفی از آسیب سلولی را ایجاد کنند. محل این مواد ممکن است در سیتوپلاسم، داخل اندامک‌ها (به‌طور مشخص لیزوزوم‌ها) یا هسته سلول باشد. این مواد ممکن است به وسیله خود سلول تولید شوند و یا اینکه در جایی دیگر سنتز شده باشند.

مسیرهای اصلی تجمعات غیرطبیعی درون سلولی عبارتند از: تخریب و حذف ناکافی یا تولید بیش از حد یک ماده درون‌زاد، یا رسوب یک ماده غیرطبیعی برون‌زاد (شکل ۲۴-۲). مثال‌های منتخب از هر یک از این موارد در ادامه شرح داده شده است.

**تغییر چربی.** تغییر چربی یا استئاتوز<sup>۱</sup> به هر گونه تجمع غیرطبیعی تری‌گلیسیریدها درون سلول‌های پارانیشیمی اطلاق



شکل ۲۳-۲ متاپلازی بافت استوانه‌ای طبیعی (سمت چپ) به بافت اپی‌تلیوم سنگفرشی (سمت راست) در یک برونش، که در شکل A به صورت شماتیک و در شکل B به صورت طبیعی (از نظر بافت‌شناسی در زیر میکروسکوپ) نشان داده شده است.

همیشه لزوماً به صورت تغییر اپی‌تلیوم استوانه‌ای به مطبق نیست؛ در رفلاکس معدی مزمن، اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق طبیعی قسمت تحتانی مری ممکن است دچار تغییر متاپلازی به اپی‌تلیوم استوانه‌ای معده یا روده گردد. متاپلازی همچنین ممکن است در سلول‌های مزانشیمی رخ دهد اما کمتر به شکل پاسخ سازگاری دیده می‌شود، مثلاً گاهی در بافت نرم به خصوص در کانون‌های آسیب‌دیده، استخوان تشکیل می‌شود.

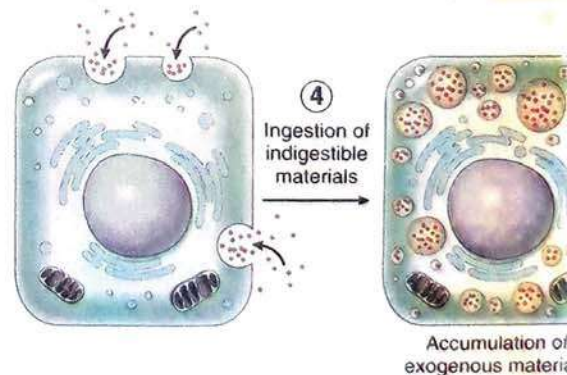
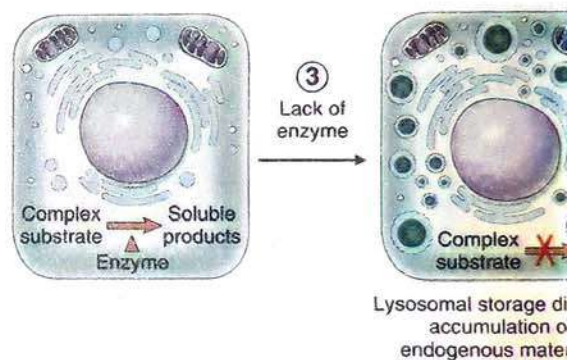
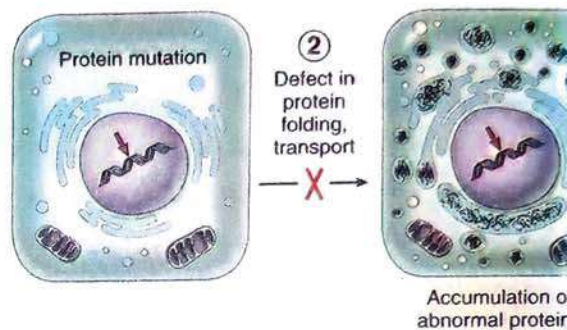
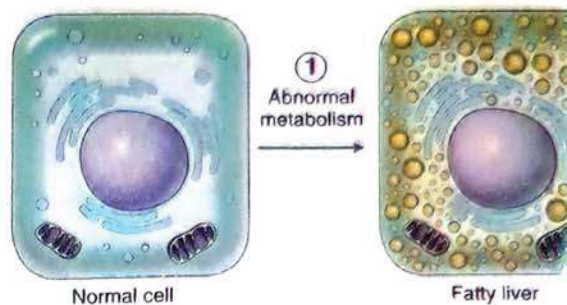
بعلاوه تأثیراتی که باعث تغییر متاپلاستیک اپی‌تلیوم شده‌اند در صورتی که پایدار بمانند، ممکن است باعث تغییر سرطانی در اپی‌تلیوم متاپلازی شده گردند. بنابراین در یکی از اشکال شایع سرطان ریه، متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی غالباً همزمان با سرطان‌های مرکب از سلول‌های سنگفرشی بدخیم وجود دارد. تصور می‌شود که سیگار کشیدن ابتدا سبب متاپلازی سنگفرشی شده و سرطان بعدها در یکی از این کانون‌های تغییر یافته به وجود می‌آید.

1- steatosis

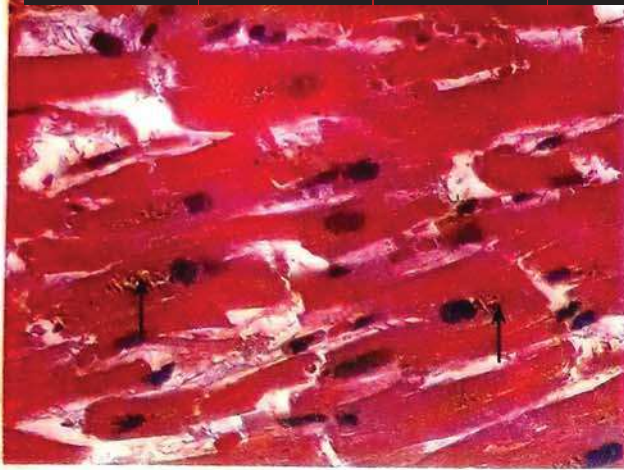
می‌گردد. تغییر چربی در اکثر مواقع در کبد دیده می‌شود، به علت اینکه کبد عضو اصلی دخیل در متابولیسم چربی‌ها است، اما این تغییر می‌تواند در قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه و سایر اعضا نیز روی دهد. استئاتوز ممکن است به علت سموم، سوءتغذیه پروتئین‌ها، دیابت قندی، چاقی و آنوکسی روی دهد. در جوامع صنعتی، سوء مصرف الکل و دیابت همراه با چاقی شایع‌ترین علل ایجاد تغییر چربی در کبد (کبد چرب) می‌باشند. این فرآیند با جزئیات بیشتر در فصل ۱۶ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

**کلسترول و استرهای کلسترول.** متابولیسم سلولی کلسترول به منظور سنتز طبیعی غشاهای سلولی (کلسترول جزء اصلی آنها می‌باشد) بدون تجمع قابل توجه داخل سلولی به شدت کنترل می‌شود. اگر چه طی فرآیندهای پاتولوژیک مختلفی سلول‌های فاگوسیت ممکن است از چربی (تری‌گلیسیریدها، کلسترول، و استرهای کلستریل) پُر شوند؛ فرآیندهایی که اغلب با افزایش برداشت یا کاهش کاتابولیسم لیپیدها مشخص می‌گردند. یکی از مهم‌ترین این فرآیندها آترواسکلروز است. نقش تجمع لیپید و کلسترول در آسیب‌زایی آترواسکلروز در فصل ۱۰ مورد بحث قرار می‌گیرد.

**پروتئین‌ها.** تجمع قابل مشاهده پروتئین‌ها نسبت به تجمع لیپیدها کمتر شایع هستند. این تجمعات ممکن است به علت مواجه شدن سلول با مقادیر زیاد پروتئین یا تولید مقادیر زیاد پروتئین توسط خود سلول ایجاد شوند. برای مثال در کلیه، مقادیر ناچیز آلبومین که به صورت طبیعی از طریق گلومرول‌ها فیلتر می‌شود توسط فرآیند پینوسیتوز (قطره‌خواری) در لوله‌های پیچیده نزدیک بازجذب می‌گردد. در اختلالاتی که نشت پروتئین از خلال فیلتر گلومرولی افزایش می‌یابد (مانند سندرم نفروتیک)، به‌طور متناسب با آن بازجذب پروتئین‌ها نیز افزایش می‌یابد. تجمع این وزیکول‌های حاوی پروتئین باعث ایجاد قطرات هیالین داخل سیتوپلاسمی می‌شوند که در نمای بافت‌شناسی صورتی‌رنگ دیده می‌شوند. این فرآیند برگشت‌پذیر است و در صورتی که پروتئین‌آوری متوقف شود این قطرات پروتئینی متابولیزه و ناپدید می‌شوند. مثال دیگر، تجمع قابل توجه ایمونوگلوبولین‌های جدیداً تولید شده در شبکه آندوپلاسمیک دانه‌دار (RER) در بعضی پلاسماسل‌ها می‌باشد که باعث ایجاد اجسامی گرد و اتوزینوفیل به نام اجسام راسل<sup>۱</sup> می‌گردد. سایر مثال‌های تجمع پروتئینی در بخش‌های دیگر این کتاب مورد بحث قرار می‌گیرند (به‌طور مثال "هیالین الکلی" در کبد در فصل ۱۶؛ کلافه‌های نوروفیبریلاری در نورون‌ها در فصل ۲۳).



۲۲-۲۳ مکانیسم‌های تجمع داخل سلولی. (۱) متابولیسم می، نظیر تغییر چربی در کبد. (۲) جهش‌هایی که باعث تغییر در دگرگی و انتقال پروتئین‌ها می‌شوند. به‌طوری که مولکول‌های در داخل سلول تجمع می‌یابند. (۳) کمبود آنزیم‌های حیاتی تجزیه ترکیبات خاص، که باعث تجمع سوپستراها در لیزوزوم‌ها ند، نظیر بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزوم. (۴) ناتوانی در تخریب فاگوسیتوز شده، نظیر تجمع رنگدانه کربن.



شکل ۲۵-۲ گرانول‌های لیپوفوشین در یک سلول عضلانی قلب.  
(رسوبات با پیکان نشان داده شده‌اند).

• هموسیدرین<sup>۷</sup> یک رنگدانه گرانولار مشتق از هموگلوبولین به رنگ زرد طلایی تا قهوه‌ای می‌باشد و در بافت‌ها هنگامی تجمع می‌یابد که زیادی آهن به‌طور موضعی یا سیستمیک وجود داشته باشد. آهن به‌طور طبیعی همراه با پروتئین آپوفرتین<sup>۸</sup> به شکل میسل‌های فریتین در داخل سلول‌ها ذخیره می‌گردد. رنگدانه هموسیدرین نشان‌دهنده مقادیر زیاد این تجمعات میسل‌های فریتین است که به راحتی توسط میکروسکوپ نوری و الکترونی مشاهده می‌شوند. آهن را با واکنش شیمی - بافتی آبی پروس به‌طور واضح می‌توان شناسایی کرد (شکل ۲۶-۲). اگر چه معمولاً وجود رنگدانه هموسیدرین پاتولوژیک است اما وجود مقادیر کم هموسیدرین در سلول‌های تک‌هسته‌ای فاگوسیت‌کننده مغز استخوان، کبد و طحال که در این مکان‌ها تخریب گلبول‌های قرمز به میزان وسیع انجام می‌شود، طبیعی است. تجمع بیش از حد هموسیدرین که هموسیدروز<sup>۹</sup> نام دارد و تجمع گسترده‌تر آهن در هموکروماتوز ارثی<sup>۱۰</sup> در فصل ۱۶ مورد بحث واقع می‌شوند.

1- glycogen storage disease

2- glycogenoses

4- lipofuscin

6- freckles

8- apoferritin

10- hereditary hemochromatosis

3- anthracosis

5- melanin

7- hemosiderin

9- hemosiderosis

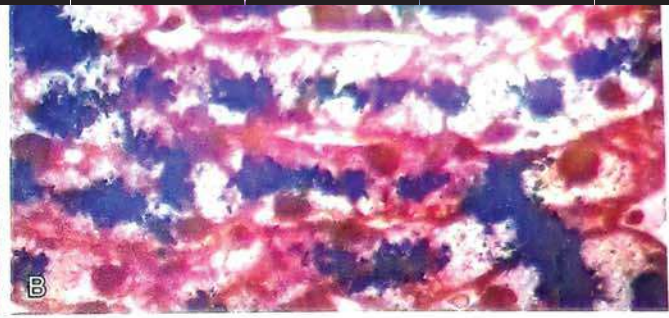
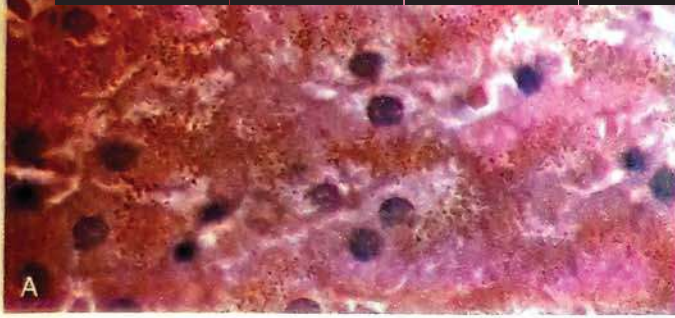
بیش از حد گلیکوژن در سلول مشاهده می‌شود. مثالی شایسته از متابولیسم غیرطبیعی گلوکز، دیابت قندی کنترل نشده است که باعث ایجاد تجمعات گلیکوژنی در اپلی تلیوم لوله‌های کلیوی، سلول‌های عضلانی قلب و سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس می‌گردد. همچنین در گروهی از بیماری‌ها که از لحاظ ژنتیکی ارتباط نزدیکی با هم دارند و مجموعاً بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن<sup>۱</sup> یا گلیکوژنوزیس<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند، گلیکوژن درون سلول‌ها تجمع می‌یابد (فصل ۷).

رنگدانه‌ها. رنگدانه‌ها موادی رنگی هستند که می‌توانند برون‌زاد باشند و از خارج وارد بدن شوند (مثل کربن) و یا درون‌زاد باشند و در داخل بدن تولید شوند (نظیر لیپوفوشین، ملانین و برخی مشتقات هموگلوبین).

شایع‌ترین رنگدانه برون‌زاد، کربن است که یک آلوده‌کننده هوای مناطق شهری در سرتاسر دنیاست. هنگامی که این ذرات استنشاق می‌شوند توسط ماکروفاژهای آلوئولی فاگوسیت می‌شوند و از طریق مجاری لنفاوی به غدد لنفاوی تراکتوبرونشیال ناحیه‌ای انتقال می‌یابند. تجمعات این رنگدانه‌ها به‌طور واضح غدد لنفاوی و پارانشیم ریه را سیاه می‌کند (آنتراکوز<sup>۳</sup>). (فصل ۱۳).

• لیپوفوشین<sup>۴</sup> یا «رنگدانه فرسایش در اثر کار کردن»، یک ماده به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد و غیرمحلول است که به صورت گرانول‌های داخل سلولی در بافت‌های مختلف (به خصوص قلب، کبد و مغز) به عنوان جزئی از فرآیند پیری یا آتروفی تجمع می‌یابد. لیپوفوشین نشان‌دهنده ترکیباتی از چربی و پروتئین است که در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدهای اشباع نشده چندظرفیتی غشاهای داخل سلولی توسط ریشه‌های آزاد تولید شده‌اند. این مواد باعث آسیب سلولی نمی‌شوند، اما نشانگر آسیب سلولی ناشی از ریشه‌های آزاد در گذشته هستند. اگر این رنگدانه قهوه‌ای (شکل ۲۵-۲) به مقدار زیاد وجود داشته باشد به بافت ظاهری می‌دهد که اصطلاحاً به آن آتروفی قهوه‌ای می‌گویند.

• ملانین<sup>۵</sup> یک رنگدانه درون‌زاد به رنگ قهوه‌ای متمایل به سیاه است که توسط ملانوسیت‌های موجود در اپیدرم تولید می‌شود و به عنوان یک سپر در برابر تشعشع آسیب‌رسان فرابنفش (UV) عمل می‌کند. اگرچه ملانوسیت‌ها تنها منبع تولید ملانین هستند، سلول‌های کراتینوسیت غشای پایه مجاور ملانوسیت‌ها در پوست نیز می‌توانند این رنگدانه را در خود تجمع دهند (مثلاً در کک‌مک<sup>۶</sup>) یا ممکن است این رنگدانه در ماکروفاژهای درم تجمع یابد.



شکل ۲۶-۲ گرانول‌های هموسیدرین در سلول‌های کبد. (A) مقطع رنگ‌آمیزی شده با H&E، رنگدانه‌های گرانولر ظریف به رنگ طلایی مایل به قهوه‌ای را نشان می‌دهد. (B) رسوبات آهن با یک فرآیند رنگ‌آمیزی اختصاصی به نام واکنش آبی پروس نشان داده شده‌اند.

## آهکی شدن پاتولوژیک

که فسفات به علت عملکرد فسفاتازهای متصل به غشا تجمع می‌یابد. بلورها سپس به یکدیگر می‌پیوندند و رسوبات بزرگ‌تری را شکل می‌دهند.

• آهکی شدن متاستاتیک. هرگاه هیپرکلسمی وجود داشته باشد در بافت‌های طبیعی می‌تواند آهکی شدن متاستاتیک روی دهد. علل عمده هیپرکلسمی عبارتند از: (۱) افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید، به دلیل تومورهای اولیه پاراتیروئید و یا تولید پروتئین مرتبط با این هورمون به وسیله سایر تومورهای بدخیم؛ (۲) تخریب استخوان به دلیل اثرات ناشی از تسریع سوخت‌وساز (مثل بیماری پازره)، بی‌حرکتی، یا تومورها (افزایش کاتابولیسم استخوان به دلیل میلوم مولتیپل، لوسمی، یا متاستازهای استخوانی منتشر)؛ (۳) اختلالات مربوط به ویتامین D از جمله مسمومیت با ویتامین D و سارکوئیدوزیس (که در آن ماکروفاژها یک پیش‌ساز ویتامین D را فعال می‌کنند)؛ و (۴) نارسایی کلیوی، که در آن احتباس فسفات منجر به هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود.

## ریخت‌شناسی

صرف نظر از محل ایجاد این پدیده، با چشم غیر مسلح نمک‌های کلسیم به صورت گرانول‌ها (دانه‌ها) یا توده‌های سفید و ظریف دیده می‌شوند که غالباً به صورت ذرات شن‌مانند در لمس احساس می‌شوند. کلسیفیکاسیون دیستروفیک معمولاً در نواحی نکروز بنیری در توبرکولوز (سل) مشاهده می‌شود. گاهی یک غده لنفاوی دچار سل تماماً به یک سنگ رادیوپاک مبدل می‌شود. از لحاظ

آهکی شدن پاتولوژیک فرآیندی شایع در انواع مختلفی از بیماری‌ها است. این اصطلاح نشان‌دهنده رسوب غیرطبیعی نمک‌های کلسیم همراه با مقادیر اندک آهن، منیزیم و سایر املاح است. کلسیفیکاسیون پاتولوژیک به دو طریق اتفاق می‌افتد.

• آهکی شدن دیستروفیک. در این حالت متابولیسم کلسیم طبیعی است اما کلسیم در بافت‌های آسیب‌دیده یا مرده مانند نواحی نکروزه از هر نوعی رسوب می‌کند. ایجاد این حالت در آتروم‌های مربوط به مراحل پیشرفته آترواسکلروز اجتناب‌ناپذیر است (فصل ۱۰). اگر چه ممکن است این حالت صرفاً یافته‌ای اتفاقی بوده و شاهدهی بر وجود آسیب قلبی سلولی باشد، اما این پدیده خود می‌تواند منجر به اختلال کارکرد عضو شود. برای مثال، این پدیده به‌طور شایع در دریچه قلبی آسیب‌دیده یا دچار فرآیند پیری، روی می‌دهد و خود باعث اختلال کارکرد شدید دریچه می‌گردد. آهکی شدن دیستروفیک دریچه آئورت یک عامل مهم تنگی دریچه آئورت در افراد سالمند به شمار می‌آید (فصل ۱۱).

کلسیفیکاسیون دیستروفیک با رسوب خارج سلولی کلسیم فسفات بلوری در وزیکول‌های غشادار مشتق از سلول‌های آسیب‌دیده، یا با رسوب درون سلولی کلسیم در میتوکندری‌های سلول‌های در حال مرگ آغاز می‌شود. احتمال می‌رود کلسیم خارج سلولی به علت میل ترکیبی‌اش با فسفولیپیدهای غشا در وزیکول‌ها تغلیظ می‌شود؛ درحالی

غیر قابل هضم نظیر کربن، لیئوفوشین (محصول تجزیه پراکسیداسیون لیپید)، آهن (معمولاً ناشی از اضافه بار، نظیر هموسیدروزیس).

#### • آهکی شدن های پاتولوژیک

- آهکی شدن دیستروفیک: رسوب کلسیم در محل های آسیب سلولی و نکروز.
- آهکی شدن متاستاتیک: رسوب کلسیم در بافت های طبیعی، در نتیجه هیپرکلسمی (معمولاً ثانویه به افزایش هورمون پاراتیروئید).

### پیری سلول

علت پیر شدن موجودات، پیر شدن سلول های بدن است. با وجود اینکه معمولاً تأثیرات پیری بر روی ظاهر افراد مورد توجه قرار می گیرد، پیری عواقب متعددی بر روی سلامتی بر جای می گذارد چرا که سن یکی از قوی ترین فاکتورهای خطر مستقل برای ابتلا به بسیاری از بیماری های مزمن نظیر سرطان، بیماری آلزایمر و بیماری ایسکمیک قلبی می باشد. به نظر می رسد یکی از جالب ترین اکتشافات در زمینه پیری سلول این باشد که پیری صرفاً "تمام شدن سوخت سلول ها" نمی باشد، بلکه توسط تعداد محدودی از ژن ها و مسیرهای پیام رسانی که طی تکامل از مخمر تا پستانداران حفظ شده اند، تنظیم می گردد.

پیری سلول نتیجه کاهش پیشرونده در توانایی عملکردی و طول عمر سلول ها است. چندین اختلال مسئول فرآیند پیری سلولی می باشند (شکل ۲۷-۲):

- تجمع جهش ها در DNA. طیفی از آسیب های متابولیک در طی زمان می توانند منجر به آسیب DNA هسته ای و میتوکندریایی شوند. ROS ایجاد شده توسط سموم و پرتو تابانی به آسیب DNA مرتبط با پیر شدن منجر می شود. اگرچه اکثر موارد این آسیب توسط آنزیم های مسئول ترمیم DNA ترمیم می گردد، برخی از آسیب ها باقی مانده و با افزایش عمر سلول در آن تجمع می یابند، به خصوص اگر مکانیسم های ترمیمی در طی زمان بی کفایت شوند. تجمع جهش ها در DNA هسته ای و میتوکندریایی در نهایت فعالیت عملکردی و بقای سلول ها را تحت تأثیر قرار می دهد.
- کاهش تکثیر سلول. تمام سلول های طبیعی (به جز سلول های بنیادی) از قدرت تکثیر محدودی برخوردار هستند، و بعد از تعداد مشخصی تقسیم سلولی، سلول در یک حالت غیر قابل

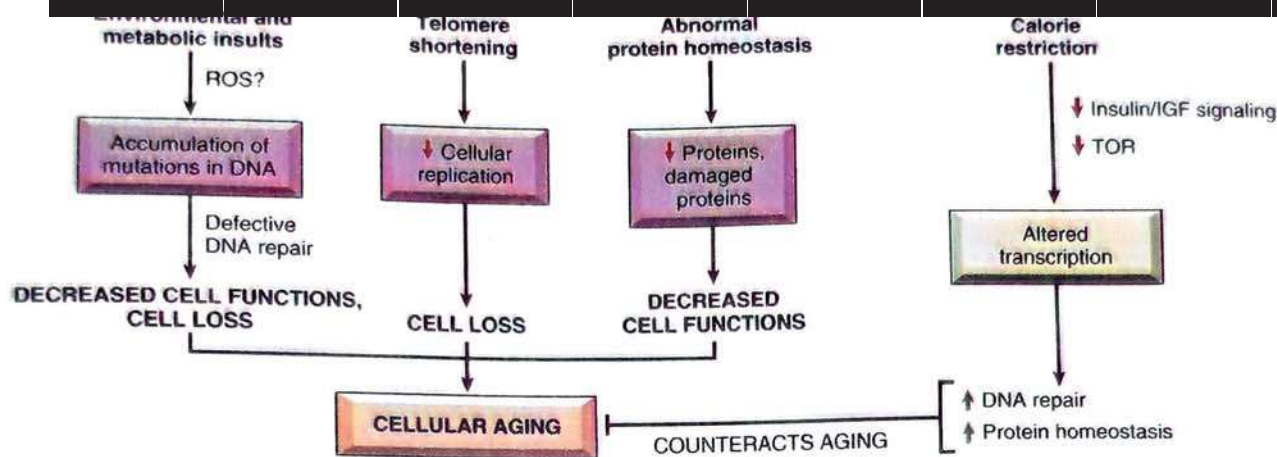
بافت شناسی، آهکی شدن به صورت رسوبات بازوفیل داخل و/یا خارج سلولی مشاهده می شود. در بعضی موارد ممکن است در کانون آهکی شدن استخوان نابه جا تشکیل گردد.

آهکی شدن متاستاتیک ممکن است به طور منتشر در تمام بدن رخ دهد، اما به طور عمده بافت های بینابینی عروق خونی، کلیه ها، ریه ها و مخاط معده را درگیر می سازد. نمک های کلسیمی تشکیل شده در این پدیده از نظر مورفولوژیک مشابه نمک های کلسیمی درگیر در آهکی شدن دیستروفیک هستند. اگرچه رسوبات کلسیمی معمولاً باعث اختلال کارکرد بالینی نمی شوند، اما گاهی گرفتاری وسیع ریوی ممکن است ایجاد اشکالات تنفسی (همچنین تغییرات قابل توجه در عکس قفسه سینه) نماید. وجود رسوبات به مقدار زیاد در کلیه (نفروکلسینوز) نیز گاهی منجر به آسیب کلیوی می شود.

### خلاصه

#### رسوبات (تجمعات) داخل سلولی غیر طبیعی و آهکی شدن ها

- رسوب غیر طبیعی مواد در سلول ها و بافت ها نتیجه افزایش ورود یا اختلال در انتقال یا کاتابولیسم مواد است.
- رسوب چربی ها
- تغییر چربی: تجمع تری گلیسیرید های آزاد در سلول ها به دلیل افزایش ورود یا اختلال در انتقال (اغلب به دلیل اختلال در ساخت پروتئین های مسئول انتقال؛ تظاهرات آسیب سلولی قابل برگشت.
- رسوب کلسترول: نتیجه اختلال در کاتابولیسم و افزایش ورود؛ در ماکروفاژها و سلول های ماهیچه صاف جدار عروق در فرآیند آترواسکلروزیس.
- رسوب پروتئین ها: باز جذب پروتئین ها در توپول های کلیه؛ ایمونوگلوبولین ها در پلاسما سل ها.
- رسوب گلیکوژن: در ماکروفاژهای بیماران دچار نقایص آنزیم های لیزوزوم که وظیفه تجزیه گلیکوژن را برعهده دارند (بیماری های ذخیره گلیکوژن).
- رسوب رنگدانه ها: به طور مشخص رنگدانه های



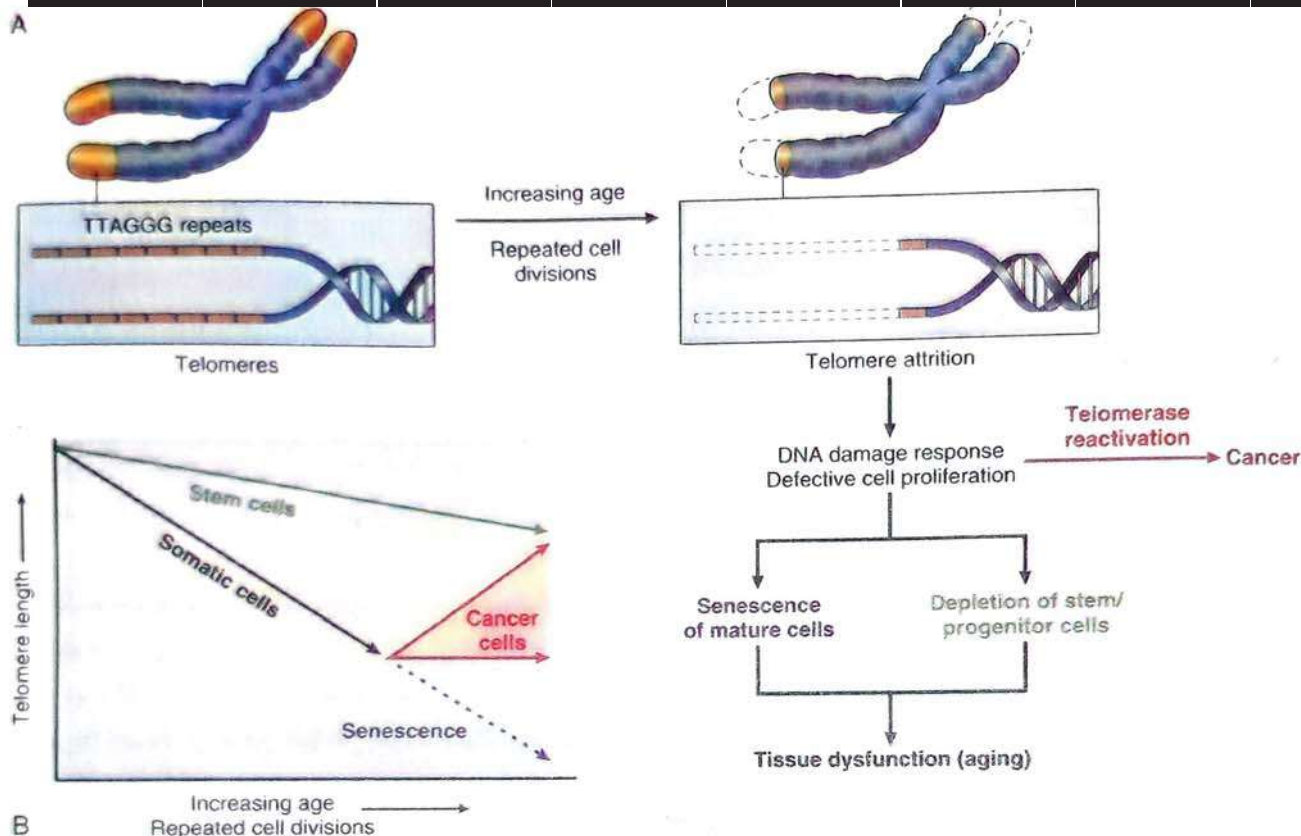
شکل ۲۷-۲ سازوکارهایی که سبب پیری سلولی شده و با آن مقابله می‌کنند. آسیب DNA، پیری ناشی از همانندسازی، و پروتئین‌های کاهش‌یافته و بدچین‌خورده، بهترین سازوکارهای توصیف‌شده برای پیری سلولی هستند. برخی استرس‌های محیطی، مانند محدودیت کالری، از طریق فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی مختلف و عوامل رونویسی با پیری مقابله می‌کنند. *IGF* عامل رشد شبه‌انسولین؛ *ROS* گونه‌های واکنشگر اکسیژن؛ *TOR* هدف رایج‌ایست.

حفظ می‌گردد. تلومراز یک کپلمکس RNA-پروتئین تخصص‌یافته است که از RNA خود به عنوان یک الگو برای اضافه کردن نوکلئوتیدها به انتهای کروموزوم‌ها استفاده می‌کند. تلومراز در سلول‌های زایا فعال بوده و از فعالیت آنها در سلول‌های بنیادی کاسته شده و معمولاً در اکثر بافت‌های پیکری فاقد فعالیت هستند (شکل ۲۸-۲). بنابراین، با افزایش عمر سلول‌های پیکری، تلومراز سلول کوتاه‌تر شده و از چرخه سلولی خارج می‌شوند در نتیجه تولید سلول جدید به منظور جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده متوقف می‌گردد. برعکس، آنزیم تلومراز در سلول‌های سرطانی نامیرا مجدداً فعال شده و طول تلومر در این سلول‌ها کوتاه نمی‌شود و به سلول‌ها اجازه می‌دهد به شکل نامحدودی تکثیر شوند. در این مورد در فصل ۶ به‌طور مفصل بحث شده است. کوتاه شدن تلومر ممکن است ظرفیت باززایی سلول‌های بنیادی را نیز کاهش دهد و به این ترتیب در پیرشدن سلولی بیشتر مشارکت کند. علیرغم این مشاهدات، هنوز ارتباط بین فعالیت تلومراز و طول تلومر با پیری و سرطان به‌طور کامل مشخص نشده است. اختلالات حفظ تلومر در بسیاری از بیماری‌ها دیده شده‌اند از جمله در آنمی آپلاستیک و سایر سیتوپنی‌ها (که احتمال می‌رود به دلیل نارسایی در سلول‌های بنیادی خونساز ایجاد می‌شوند)، سفید شدن زودهنگام مو،

تقسیم متوقف می‌گردد که به آن سالخوردگی تکثیری<sup>۱</sup> می‌گویند. فرآیند پیری با افزایش پیشرونده در پیرشدن فرآیند تکثیر همراه است. سلول‌های کودکان نسبت به سلول‌های افراد مسن از قدرت تکثیر بیشتری برخوردار هستند. برعکس، نیمه عمر سلول‌های بیماران مبتلا به سندرم ورنر<sup>۲</sup> که یک بیماری نادر همراه با پیری زودرس می‌باشد در محیط آزمایشگاهی در حد قابل توجهی کاهش یافته است.

مکانیسم پیر شدن فرآیند تکثیر شامل تکثیر ناقص و کوتاه شدن پیشرونده تلومرها است که در نهایت منجر به توقف چرخه سلولی می‌گردد. تلومرها توالی‌های کوتاه و تکراری DNA هستند که در انتهای خطی کروموزوم‌ها قرار داشته و از نظر اطمینان از تکثیر کامل انتهای کروموزوم و حفاظت از انتهای کروموزوم در مقابل به هم چسبیدن و تخریب اهمیت دارند. DNA تلومری به پروتئین‌هایی نیز متصل است که آن را می‌پوشانند و مانع از فعال شدن یک پاسخ آسیب DNA می‌شوند. هنگامی که سلول‌های پیکری تکثیر می‌یابند، بخش کوچکی از تلومر تکثیر نمی‌شود و در نتیجه تلومرها به صورت پیشرونده‌ای کوتاه می‌شوند. با کوتاه‌تر شدن تلومرها، انتهای کروموزوم‌ها محافظت نشده و به صورت DNA شکسته شده در می‌آید که پیام توقف چرخه سلولی را منتقل می‌کند. طول تلومرها به‌طور طبیعی توسط اضافه شدن نوکلئوتید با واسطه آنزیمی به نام تلومراز

1- replicative senescence 2- werner syndrome



شکل ۲-۲۸ نقش تلومرها و تلومراز در پیری ناشی از همانندسازی سلولها. (A) مکانیسمها و نتایج فرسایش تلومر. تقسیم سلولی مکرر همراه با پیر شدن سلول موجب کوتاه شدن پیشرونده تلومرها می شود و به این ترتیب سالخوردگی و کاهش ذخایر سلولهای بنیادی را آغاز می کند. (B) فرسایش تلومر خصوصیت سلولهای پیکری است. سلولهای بنیادی تلومرشان را حفظ می کنند و بنابراین ظرفیت بیشتری برای طی کردن چرخه های همانندسازی دارند. سلولهای سرطانی به تناوب تلومراز را فعال می کنند و لذا قادرند تلومرها را حفظ کنند.

پتانسیل درمانی این مسیرها نمی باشد (جستجو برای آکسیر جوانی)، بلکه مشخص شدن این مسیرها می تواند به ما در درک مکانیسمهای مسبب پیری کمک کند. نشان داده شده است که محدودیت کالری روند پیر شدن را کند و طول عمر را افزایش می دهد؛ این یافته در تمام گونه های مورد آزمایش از مگسها گرفته تا موشها دیده شده است. امروزه این احتمال مطرح شده است که محدودیت کالری مسیرهای پیامرسانی ای که بر پیر شدن تأثیر می گذارند را دستخوش تغییر می کند (شکل ۲۷-۲). در میان تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با محدودیت کالری که در مقابله با فرایند پیری نقش ایفا می کنند می توان به کاهش فعالیت پیامرسانی گیرنده عامل رشد شبه انسولین اشاره کرد که شبکه های از کینازها و عوامل رونویسی پایین دست را شامل می شود. کاهش پیامرسانی IGF-1 موجب کاهش سرعت رشد سلول و متابولیسم و احتمالاً کاهش خطاهای همانندسازی DNA،

اختلالات رنگدانه ای پوست و ناخن و سایر بیماریها. این اختلالات گاهی اوقات تحت عنوان «تلومروپاتیها» شناخته می شوند.

- اختلال هومئوستاز پروتئین. با گذشت زمان سلولها به دلیل افزایش بازگردش و کاهش ساخته شدن پروتئینها، ناشی از کاهش ترجمه پروتئینها و اختلال عملکرد چاپرونها (که سبب چین خوردن صحیح پروتئینها می شوند)، پروتئازومها (که پروتئینهای بد چین خورده را از بین می برند)، توانایی حفظ هومئوستاز را از دست می دهند. کاهش پروتئین درون سلولی می تواند اثرات متعددی بر روی بقا، همانندسازی و اعمال سلولها بر جای بگذارد. علاوه بر این، تجمع پروتئینهای بد چین خورده موجب بدتر شدن افت پروتئینهای عملکردی و آغاز آپوپتوز می شود.
- توجه زیادی به پیدا کردن مسیرهای پیامرسانی که با فرایند پیری مبارزه می کنند شده است. این توجه تنها به دلیل

## خلاصه پیری سلول

- ناشی از ترکیب تجمع آسیب‌های متعدد و پیش‌رونده سلولی از جمله:
- تجمع آسیب و جهش‌های DNA.
- سالخوردگی تکثیری: ظرفیت کاهش یافته سلول‌ها برای تقسیم ثانویه به کوتاه شدن پیش‌رونده انتهای کروموزومی (تلومرها).
- هومئوستاز پروتئینی ناقص: ازدست دادن پروتئین‌های طبیعی و تجمع پروتئین‌های بد چین‌خورده.
- روند پیر شدن به وسیله بیماری‌های مزمن، به خصوص آن بیماری‌هایی که با التهاب طول کشیده همراه هستند، و توسط استرس بدتر می‌شود و با محدودیت انرژی و ورزش سرعشش کند می‌شود.

بدیهی است که اشکال مختلف اختلالات سلولی و تطابق‌های سلولی که در این فصل ذکر شدند طیف وسیعی را از تطابق در اندازه، رشد و عملکرد سلول گرفته تا انواع آسیب‌های حاد قابل برگشت و غیرقابل برگشت سلولی و مرگ برنامه‌ریزی

شده سلول توسط آپوپتوز شامل می‌شوند. در سرتاسر این کتاب در مورد تمام این تغییرات صحبت شده است زیرا تمام آسیب‌های اعضا و نهایتاً تمام بیماری‌های بالینی ناشی از اختلال در عملکرد و ساختمان سلول می‌باشند.

## مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

- Calado RT, Young NS: Telomere diseases, *N Engl J Med* 361:2353, 2009. [An excellent review of the basic biology of telomeres, and how their abnormalities may contribute to cancer, aging, and other diseases.]
- Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al: The BCL-2 family reunion, *Mol Cell* 37:299, 2010. [A review of the biochemistry and biology of the BCL-2 family of apoptosis-regulating proteins.]
- Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease, *N Engl J Med* 368:7, 2013. [An excellent discussion of the mechanisms and significance of autophagy.]
- Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, et al: Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities, *Nat Rev Drug Discov*, 15:348, 2016. [A review of newly discovered pathways of cell death and possible therapeutic interventions.]
- Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, et al: Calcium in cell injury and death, *Ann Rev Pathol* 1:405, 2006. [A review of the links between calcium and cell injury.]
- Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly, *Annu Rev Physiol* 65:45, 2003. [Excellent discussion of the mechanisms of muscle hypertrophy, using the heart as the paradigm.]
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, *N Engl J Med* 361:1570, 2009. [Excellent review of the major pathways of cell death (necrosis, apoptosis, and autophagy-associated death), and their clinical implications and therapeutic targeting.]
- Kenyon CJ: The genetics of ageing, *Nature* 464:504, 2010. [An excellent review of the genes that influence aging, based on human genetic syndromes and studies with mutant model organisms.]
- Lambeth JD, Neish AS: Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 9:47, 2014. [A discussion of reactive oxygen species and their roles in physiology and cell injury.]
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al: The hallmarks of aging, *Cell* 153:1194, 2013. [A landmark review that suggests nine hallmarks of aging and directions for future research.]
- Marquez FC, Volovik Y, Cohen E: The roles of cellular and organismal aging in the development of late-onset maladies, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 10:1, 2015. [A review of the many ways by which cellular aging contributes to the development of chronic diseases.]
- McKinnell IW, Rudnicki MA: Molecular mechanisms of muscle atrophy, *Cell* 119:907, 2004. [Discussion of the mechanisms of cellular atrophy.]
- Nathan C, Cunningham-Bussell A: Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species, *Nat Rev Immunol* 13:349, 2013. [An excellent modern review of the production, catabolism, targets, and actions of reactive oxygen species, and their roles in inflammation.]
- Newgard CB, Sharpless NE: Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities, *J Clin Invest* 3:946, 2013. [A summary of key molecular pathways in aging.]
- Oakes SA, Papa FR: The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 10:173, 2015. [An up-to-date review of the unfolded protein response and the pathogenic importance of cell injury caused by misfolded proteins.]
- Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype, *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:187, 2002. [Review of metaplasia and the roles of stem cells and genetic reprogramming.]
- Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al: Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways, *Nat Rev Mol Cell Biol* 15:135, 2014. [A current review of various forms of programmed non-apoptotic pathways of cell death.]

## التهاب و ترمیم

Telegram : &gt;&gt;&gt; @khu\_medical

## رئوس مطالب فصل

التهاب مزمن، ۱۲۳	آمین‌های وازواکتیو: هیستامین و سروتونین، ۱۱۱	مروری بر التهاب: تعاریف و جنبه‌های عمومی، ۹۱
علل التهاب مزمن، ۱۲۴	متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، ۱۱۱	علل التهاب، ۹۴
جنبه‌های ریخت‌شناسی، ۱۲۵	سیتوکین‌ها و کموکین‌ها، ۱۱۴	شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده، ۹۴
سلول‌ها و واسطه‌های التهاب مزمن، ۱۲۵	سیستم کمپلمان، ۱۱۷	التهاب حاد، ۹۶
اثرات سیستمیک التهاب، ۱۳۲	سایر واسطه‌های التهاب، ۱۱۹	واکنش عروق خونی در التهاب حاد، ۹۶
ترمیم بافت، ۱۳۴	الگوهای ریخت‌شناسی التهاب حاد، ۱۲۱	فراخوانی لکوسیت به جایگاه‌های التهاب، ۹۸
مروری بر ترمیم بافت، ۱۳۴	التهاب سروزی، ۱۲۱	فاگوسیتوز و پاکسازی عوامل مهاجم، ۱۰۴
باززایی سلول و بافت، ۱۳۴	التهاب فیبرینی، ۱۲۱	آسیب بافتی ناشی از لکوسیت، ۱۰۹
ترمیم با اسکارگذاری (بافت جوشگاهی)، ۱۳۷	التهاب چرکی (عفونی)، آبه، ۱۲۲	پایان پاسخ التهابی حاد، ۱۰۹
عوامل مخل ترمیم بافتی، ۱۴۱	زخم‌ها (اولسرها)، ۱۲۲	واسطه‌های التهاب، ۱۱۰
نمونه‌های بالینی التیام غیرطبیعی زخم و تشکیل بافت جوشگاهی (اسکار)، ۱۴۲	نتایج التهاب حاد، ۱۲۳	

پروتئین‌های کمپلمان (شکل ۱-۳). بیشتر اینها به‌طور طبیعی در خون گردش می‌کنند و از [بافت‌ها] جدا نگه‌داشته می‌شوند و به همین دلیل نمی‌توانند به بافت‌های سالم آسیب برسانند اما می‌توانند در هر جایی از بدن به سرعت فراخوانده شوند. برخی از سلول‌های دخیل در پاسخ‌های التهابی در بافت‌ها ساکن هستند و در آنجا نقش نگهبانانی را ایفا می‌کنند که به دیده‌بانی تهدیدها می‌پردازند. فرآیند التهاب لکوسیت‌ها و پروتئین‌ها را به مهاجمین خارجی (مثل میکروب‌ها) و بافت‌های آسیب‌دیده یا نکروزه می‌رسانند و موجب فعال شدن فراخوانی سلول‌ها و مولکول‌ها می‌شوند؛ سپس این سلول‌ها و مولکول‌ها برای حذف مواد مضر یا ناخواسته وارد عمل می‌شوند. بدون التهاب عفونت‌ها بدون کنترل باقی می‌مانند، زخم‌ها هرگز بهبود نمی‌یابند و بافت‌های آسیب‌دیده ممکن است به شکل زخم‌های چرکین پایدار باقی بمانند.

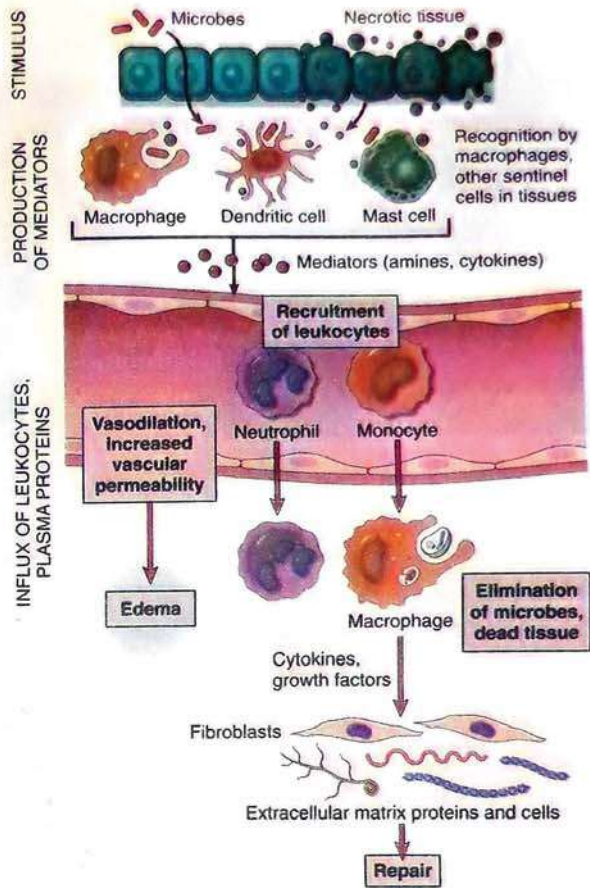
## مروری بر التهاب: تعاریف و جنبه‌های عمومی

التهاب پاسخی از جانب بافت‌های رگ‌دار نسبت به عفونت‌ها و آسیب بافتی است که مولکول‌ها و سلول‌های دفاعی میزبان را از جریان خون به محل‌هایی می‌آورد که در آنجا برای حذف مواد آسیب‌رسان به آنها احتیاج است. علی‌رغم برداشت شایع پزشکی و عامیانه که التهاب یک واکنش مضر است، التهاب در حقیقت یک پاسخ حفاظتی است که برای بقا ضروری می‌باشد. التهاب به میزبان کمک می‌کند تا هم از دست علت اولیه آسیب سلول (نظیر میکروب‌ها و سموم) و هم از نتایج چنین آسیبی (مثلاً سلول‌ها و بافت‌های نکروزه) رهایی یابد. واسطه‌های این دفاع عبارتند از: لکوسیت‌های فاگوسیتیک، آنتی‌بادی‌ها (پادتن‌ها) و

جدول ۳-۱ ویژگی‌های التهاب حاد و مزمن		
ویژگی	حاد	مزمن
شروع	سریع: طی چند دقیقه تا چند ساعت	آهسته: چندین روز
انفیلتراسیون سلولی	عمدتاً نوتروفیل‌ها	مونوسیت‌ها/ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها
آسیب بافتی، فیبروز	معمولاً خفیف و خودمحدودشونده	ممکن است شدید و پیشرونده باشد
نشانه‌های موضعی و سیستمیک	برجسته	خفیف

التهاب حاد<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. التهاب حاد معمولاً طی دقایق یا ساعات تکامل می‌یابد و مدت زمان کوتاهی مثلاً برای چند ساعت یا چند روز ادامه پیدا می‌کند. شاخصه‌های اصلی آن عبارتند از: خروج مایع و پروتئین‌های پلاسما (ادم) و مهاجرت لکوسیت‌ها و اغلب نوتروفیل‌ها (که لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار نیز نامیده می‌شوند). زمانی که التهاب حاد به هدف مورد نظر خود در حذف مهاجمین دست می‌یابد، واکنش سرکوب می‌شود و آسیب باقی‌مانده ترمیم می‌شود. اما در صورتی که پاسخ ابتدایی نتواند محرک را پاکسازی کند، واکنش به سمت نوع طول کشیده التهاب که التهاب مزمن<sup>۲</sup> نام دارد، پیش می‌رود. همان‌طور که در ادامه این فصل شرح خواهیم داد، التهاب مزمن ممکن است به دنبال التهاب حاد به وجود بیاید و یا اینکه خودبه‌خود ایجاد شود. مدت زمان التهاب مزمن طولانی‌تر است و با تخریب بافتی بیش‌تر، حضور لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها، تکثیر عروق خونی، و فیبروز همراه است.

التهاب به دنبال واسطه‌های شیمیایی که توسط سلول‌های میزبان در پاسخ به محرک آسیب‌رسان تولید می‌شوند، رخ می‌دهد. هنگامی که میکروبی وارد بافت می‌شود یا به بافت آسیبی می‌رسد، حضور عفونت یا آسیب بافتی توسط سلول‌های ساکن از جمله ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ماست سل‌ها، و سایر سلول‌ها حس می‌شود. این سلول‌ها مولکول‌هایی (سیتوکین‌ها و سایر واسطه‌ها) را ترشح می‌کنند که سبب تحریک و تنظیم پاسخ التهابی متعاقب می‌شوند. واسطه‌های التهابی همچنین از پروتئین‌های پلاسما که نسبت به میکروب‌ها یا محصولات سلول‌های نکروتیک واکنش نشان می‌دهند، تولید می‌شوند. برخی از این واسطه‌ها خروج پلاسما [از عروق] و فراخوانی لکوسیت‌های در گردش به سمت محل حضور عامل مهاجم را به پیش می‌برند. واسطه‌ها همچنین لکوسیت‌های فراخوانده شده را



شکل ۳-۱ توالی وقایع در یک واکنش التهابی. ماکروفاژها و سایر سلول‌های موجود در بافت‌ها میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده را شناسایی کرده و واسطه‌هایی را آزاد می‌کنند که این واسطه‌ها آغاز واکنش‌های عروقی و سلولی التهاب هستند. فراخوانی پروتئین‌های پلاسمایی از خون نشان داده نشده است.

واکنش التهابی معمول طی مجموعه‌ای از گام‌های پی‌درپی تکامل می‌یابد:

- ماده مهاجم که در بافت‌های خارج عروقی جای گرفته است، توسط سلول‌ها و مولکول‌های میزبان شناسایی می‌شود.
- لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی از جریان خون به سمت محل قرارگیری ماده مهاجم فراخوانده می‌شوند.
- لکوسیت‌ها و پروتئین‌ها فعال می‌شوند و برای تخریب و حذف ماده مهاجم با هم همکاری می‌کنند.
- واکنش کنترل می‌شود و پایان می‌یابد.
- بافت آسیب‌دیده ترمیم می‌شود.

التهاب ممکن است بر دو نوع باشد، حاد و مزمن (جدول ۳-۱). پاسخ سریع ابتدایی به عفونت‌ها و بافت آسیب‌دیده،

1- acute inflammation

2- chronic inflammation

فعال می‌کنند و توانایی آنها در تخریب و پاکسازی عامل مهاجم را بهبود می‌بخشند. درک نقش واسطه‌های شیمیایی از این جهت مهم است که بیش‌تر داروهای ضد التهاب واسطه‌های خاصی را هدف می‌گیرند. ما در ادامه با جزئیات بیش‌تری به بحث پیرامون واسطه‌های التهاب خواهیم پرداخت؛ پس از آنکه مراحل اصلی واکنش‌های التهابی را مرور کردیم.

**تظاهرات بیرونی التهاب که اغلب علائم اصلی التهاب نامیده می‌شوند عبارتند از:** گرما (calor در لاتین)، قرمزی (rubor)، تورم (tumor)، درد (dolor)، و ازدست دادن کارکرد (functio laesa). چهار علامت اول بیش از ۲۰۰۰ سال پیش توسط یک واژه‌شناس رومی به نام Celsus، نویسنده کتاب معروف De Medicina توصیف شدند و علامت پنجم در قرن نوزدهم توسط رودولف ویرشو که «پدر پاتولوژی نوین» نام گرفته است، افزوده شد. این تظاهرات در نتیجه تغییرات عروقی و فراخوانی و فعال‌سازی لکوسیت‌ها که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند، ایجاد می‌شوند.

اگرچه معمولاً التهاب نقشی حفاظتی دارد اما، در برخی مواقع واکنش التهابی به علت یک بیماری بدل می‌شود و آسیبی که ایجاد می‌کند به جنبه غالبش تبدیل می‌گردد. به عنوان نمونه، واکنش‌های التهابی نسبت به عفونت‌ها اغلب با آسیب بافتی موضعی و علائم و نشانه‌های مرتبط آن (مثل درد و نارسایی عملکردی) همراه هستند. در هر حال به‌طور معمول این نتایج مضر خود محدودشونده هستند و با پایان التهاب برطرف می‌شوند و از خود آسیب دائمی برجای نمی‌گذارند یا آسیب اندکی بر جای می‌گذارند. در مقابل، بیماری‌های بسیاری وجود دارند که در آنها واکنش التهابی از مسیر خارج شده است (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی علیه بافت‌های خودی واکنش می‌دهد)، بر ضد مواد محیطی که به‌طور طبیعی بی‌ضرر هستند یک واکنش ایمنی ایجاد می‌کند (مثلاً در آلرژی‌ها)، یا به شکلی پیشرونده طولانی می‌شود (مثلاً در عفونت‌هایی که در مقابل ریشه‌کنی مقاومت می‌کنند).

واکنش‌های التهابی زمینه‌ساز بیماری‌های مزمن شایعی هستند از جمله آرتریت روماتوئید، آترواسکلروز، فیبروز ریه، و نیز واکنش‌های ازدیاد حساسیت تهدیدکننده حیات نسبت به نیش حشرات، داروها، و سموم (جدول ۲-۳). به همین دلیل داروخانه‌های ما مملو از داروهای ضد التهابی است که در شرایط ایده‌آل عواقب مضر التهاب را کنترل می‌کنند و بر اثرات سودمند آن تأثیری نمی‌گذارند. در حقیقت التهاب ممکن است در طیفی از بیماری‌ها شرکت داشته باشد که در برگیرنده بیماری‌های اولیه متابولیک، دژنراتیو، یا اختلالات ژنتیکی می‌باشد، همانند دیابت نوع ۲، بیماری آلزایمر، و سرطان. علاوه بر این ممکن است داروهای ضد التهاب اثری گسترده‌تر از آنچه اشاره شد داشته

باشند. برای شناخت نتایج مضر و وسیع‌الطیف التهاب می‌توان از عبارت عامیانه «قاتل خاموش» بهره جست.

نه تنها التهاب بیش از حد، بلکه نقص التهاب نیز مسئول بیماری‌هایی جدی است. التهاب بسیار ضعیف که معمولاً با افزایش حساسیت نسبت به عفونت‌ها بروز می‌یابد، اغلب به دلیل تعداد کاهش‌یافته لکوسیت‌ها در نتیجه جایگزینی مغز استخوان به وسیله سرطان‌ها و سرکوب مغز استخوان توسط درمان‌های ضد سرطان و رد پیوند ایجاد می‌شود. به یاد بیاورید که لکوسیت‌ها (سلول‌های پاسخ التهابی) از پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و به همین دلیل هر اختلالی در عملکرد مغز استخوان موجب کاهش تولید لکوسیت‌های بالغ می‌گردد. اختلالات ژنتیکی ارثی عملکرد لکوسیت، اختلالاتی نادر هستند اما اطلاعات ارزشمندی پیرامون مکانیسم‌های پاسخ لکوسیتی در اختیار ما می‌گذارند. این شرایط در فصل ۵ در مبحث بیماری‌های نقص ایمنی تشریح خواهند شد.

همزمان با حذف عامل مهاجم، التهاب پایان می‌پذیرد. واکنش التهابی به دلیل شکسته شدن و از بین رفتن واسطه‌ها و نیمه‌عمر کوتاه لکوسیت‌ها در بافت‌ها، برطرف می‌شود. به‌علاوه مکانیسم‌های ضد التهابی نیز فعال می‌شوند و پاسخ التهابی را کنترل می‌کنند و مانع وارد شدن آسیب بیش‌تر به میزبان

جدول ۲-۳ اختلالات ایجاد شده توسط واکنش‌های التهابی

اختلالات	سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در آسیب
حاد	
سندرم دیسترس حاد	نوتروفیل‌ها
تنفسی	
آسم	اوتوزینوفیل‌ها؛ آنتی‌بادی‌های IgE
گلوومرولونفریت	آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان؛ نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها
شوک سپتیک	سیتوکین‌ها
مزمن	
آرتریت	لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها؛ آنتی‌بادی‌ها؟
آسم	اوتوزینوفیل‌ها؛ آنتی‌بادی‌های IgE
آترواسکلروز	ماکروفاژها؛ لنفوسیت‌ها
فیبروز ریوی	ماکروفاژها؛ فیبروبلاست‌ها

مواد فهرست شده نمونه‌هایی منتخب از بیماری‌هایی هستند که پاسخ التهابی در آنها نقش چشمگیری در ایجاد آسیب بافتی بازی می‌کند. برخی مانند آسم هم می‌توانند همراه التهاب حاد باشند و هم به صورت یک بیماری مزمن با دوره‌های مکرر تشدید حاد تظاهر یابند. این بیماری‌ها و پاتوژن‌ها در فصل‌های مربوط به خود مورد بحث قرار می‌گیرند.

اورات (در بیماری نقرس)، و بلورهای کلسترول (در آترواسکلروز) اشاره کرد.

واکنش‌های ایمنی (که واکنش‌های ازدیاد حساسیت نیز نامیده می‌شوند) واکنش‌هایی هستند که در آنها سیستم ایمنی که به‌طور طبیعی از بدن محافظت می‌کند، به بافت‌های خود فرد آسیب وارد می‌کند. پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان ممکن است به‌طور مستقیم بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی عمل کنند و موجب بروز بیماری‌های خودایمنی بشوند و یا ممکن است واکنش‌هایی نامناسب در مقابل مواد موجود در محیط (مثلاً در آلرژی‌ها)، یا در مقابل میکروب‌ها باشند. التهاب علت اصلی آسیب بافتی در این بیماری‌ها است (فصل ۵). از آنجایی که محرک‌های پاسخ التهابی در بیماری‌های خودایمنی و آلژیک (آنتی‌ژن‌های خودی و محیطی) قابل حذف شدن نیستند، این واکنش‌ها تمایل دارند پایداری باقی بمانند و درمان کامل آنها با دشواری روبه‌رو است؛ این بیماری‌ها با التهاب مزمن همراه هستند و از علت مهم بیماری‌ریزی و مرگ‌ومیر به حساب می‌آیند.

### شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده

گام نخست در پاسخ‌های التهابی شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های نکروتیک توسط گیرنده‌های سلولی و پروتئین‌های در گردش است. سلول‌ها و گیرنده‌های شناسایی‌کننده مهاجمین برای سازگاری موجودات زنده پرسلولی نسبت به حضور میکروب‌ها در محیط تکامل یافته‌اند و پاسخ‌هایی که توسط این سلول‌ها و گیرنده‌ها آغاز می‌شوند برای ادامه حیات این موجودات ضروری هستند.

گیرنده‌های سلولی میکروب‌ها فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک (سلول‌هایی در اپی‌تلیوم و تمام بافت‌ها که وظیفه‌شان به دام انداختن میکروب‌ها است)، و بسیاری دیگر از سلول‌ها گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که حضور پاتوژن‌های عفونی را تشخیص می‌دهند. بهترین نمونه شناخته شده از این گیرنده‌ها به خانواده گیرنده‌های شبه *Toll*<sup>۲</sup> (TLRs) تعلق دارد؛ علت این نامگذاری، عضو اصلی این خانواده یعنی *Toll* است که ژنی کشف شده در دروزوفیلا می‌باشد (فصل ۵). TLRها در غشاهای پلاسمایی و اندوزوم‌ها قرار گرفته‌اند و لذا قادرند میکروب‌های خارج سلولی یا بلعیده شده را شناسایی کنند.

می‌شوند. پس از آنکه التهاب به هدف خود برای حذف عامل مهاجم دست پیدا کرد، به سمت فرآیند ترمیم بافت حرکت می‌کند. ترمیم شامل مجموعه‌ای از وقایع است که بافت آسیب‌دیده را التیام می‌بخشند. در این فرآیند بافت آسیب‌دیده از طریق باززایی<sup>۱</sup> سلول‌های زنده‌مانده جایگزین می‌شود و نقایص باقی‌مانده نیز با بافت همبند (اسکار یا جوشگاهی) پر می‌شوند. این فصل به تشریح علل و محرک‌های التهاب می‌پردازد و سپس به توالی وقایع، واسطه‌ها، و الگوهای ریخت‌شناسی التهاب حاد خواهد پرداخت. این بحث با بررسی التهاب مزمن، و سپس فرآیند ترمیم بافت، ادامه خواهد یافت.

### علل التهاب

واکنش‌های التهابی ممکن است به وسیله طیفی از محرک‌ها آغاز شوند:

- عفونت‌ها (باکتریایی، ویروسی، قارچی، انگلی) و سموم میکروبی ازجمله شایع‌ترین و مهم‌ترین علل التهاب از نظر طبی هستند. پاتوژن‌های عفونی گوناگون پاسخ‌های التهابی مختلفی را موجب می‌شوند، از یک التهاب حاد خفیف که آسیبی ایجاد نمی‌کند آسیب اندکی بر جای می‌گذارند و با موفقیت عفونت را ریشه‌کن می‌کند گرفته تا واکنش‌های سیستمیک شدیدی که می‌توانند کشنده باشند یا واکنش‌های مزمن طول‌کشیده‌ای که موجب آسیب بافتی گسترده می‌شوند. الگوی ریخت‌شناسی پاسخ می‌تواند در شناسایی اتیولوژی (سبب‌شناسی) آن سودمند باشد (در ادامه این فصل توضیح داده می‌شود).
- نکرور بافتی صرف نظر از علت ایجادکننده مرگ سلول، التهاب را برمی‌انگیزد؛ علت نکرور می‌تواند ایسکمی (کاهش جریان خون، علت انفارکتوس میوکارد)، تروما، و آسیب فیزیکی و شیمیایی (مثل آسیب حرارتی در سوختگی‌ها یا سرمازدگی‌ها؛ پرتوتابی؛ تماس با برخی مواد شیمیایی موجود در محیط) باشد. چندین مولکول که از سلول‌های نکروتیک رها می‌شوند به عنوان آغازگرهای التهاب شناخته شده‌اند؛ برخی از اینها در ادامه شرح داده می‌شوند.
- اجسام خارجی (باریکه چوب، چرک، نخ بخیه) یا به خودی خود موجب برانگیخته شدن التهاب می‌شوند و یا به دلیل وارد آوردن آسیب تروماتیک به بافت و یا حمل میکروب‌ها. حتی برخی مواد درون‌زاد نیز در صورتی که به مقدار فراوان در بافت‌ها ته‌نشین شوند می‌توانند موجب بروز التهابی بالقوه مضر بشوند؛ ازجمله چنین موادی می‌توان به بلورهای

2- Toll-Like receptors

1- regeneration

جایگاه‌های بافتی عفونت، اقدام می‌کنند. سیستم کمپلمان در مقابل میکروب‌ها واکنش نشان می‌دهد و واسطه‌های التهاب را تولید می‌کند (در ادامه بحث خواهد شد). یک پروتئین در گردش به نام لکتین متصل‌شونده به مانوز<sup>۵</sup>، قندهای میکروبی را شناسایی می‌کند و موجب به پیش بردن بلع میکروب‌ها و فعال‌سازی سیستم کمپلمان می‌شود. سایر پروتئین‌هایی که کالکتین نام دارند نیز به میکروب‌ها متصل می‌شوند و فاگوسیتوز شدن آنها را به پیش می‌برند.

### خلاصه

#### جنبه‌های عمومی و علل التهاب

- التهاب پاسخ سودمند میزبان نسبت به مهاجمین بیگانه و بافت‌های نکروتیک است که ممکن است باعث ایجاد آسیب بافتی گردد.
- اجزای اصلی التهاب عبارتند از: واکنش عروقی و یک پاسخ سلولی؛ هر دو مورد توسط واسطه‌های فعال می‌شوند که از پروتئین‌های پلاسمایی و سلول‌های گوناگون مشتق می‌شوند.
- مراحل پاسخ التهابی به شکل پنج R قابل به خاطر سپردن هستند: (۱) شناسایی<sup>۶</sup> عامل آسیب‌رسان، (۲) فراخوانی<sup>۷</sup> لکوسیت‌ها، (۳) حذف عامل ایجادکننده، (۴) تنظیم<sup>۸</sup> (کنترل) پاسخ، و (۵) برطرف شدن<sup>۹</sup> (ترمیم).
- علل التهاب عبارتند از: عفونت‌ها، نکروز بافتی، اجسام خارجی، تروما، و پاسخ‌های ایمنی.
- سلول‌های ایمنی، ماکروفاژهای بافتی و سلول‌های دندریتیک، لکوسیت‌ها، و سایر انواع سلول‌ها گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که حضور میکروب‌ها و سلول‌های نکروتیک را حس می‌کنند. پروتئین‌های در گردش میکروب‌هایی که وارد خون شده‌اند را شناسایی می‌کنند.
- نتیجه نهایی التهاب حاد یا حذف محرک سمی و به دنبال آن تخفیف واکنش و ترمیم بافت آسیب‌دیده است و یا ایجاد آسیب پایدار و در نتیجه التهاب مزمن.

سایر حسگرهای میکروبی در سیتوپلاسم سلول‌ها حضور دارند. TLRها موتیف‌هایی را شناسایی می‌کنند که در بین بسیاری از میکروب‌ها مشترک هستند و اغلب الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن<sup>۱</sup> (PAMPs) نامیده می‌شوند. شناسایی میکروب‌ها به وسیله این گیرنده‌ها موجب تحریک تولید و بیان تعدادی از پروتئین‌های ترشحی و غشایی می‌شود. این پروتئین‌ها عبارتند از: سیتوکین‌هایی که التهاب را القا می‌کنند، سیتوکین‌های ضد ویروسی (اینترفرون‌ها)، و سیتوکین‌ها و پروتئین‌های غشایی که فعال‌سازی لنفوسیت‌ها و حتی پاسخ‌های ایمنی قوی‌تری را به پیش می‌رانند. در فصل ۵ در هنگام بحث پیرامون ایمنی ذاتی (دفاع اولیه در مقابل عفونت‌ها) به بررسی مجدد TLRها با جزئیات بیشتری خواهیم پرداخت.

- حسگرهای آسیب سلول، تمامی سلول‌ها گیرنده‌هایی سیتوزولی دارند که مولکول‌هایی را شناسایی می‌کنند که این مولکول‌ها در نتیجه آسیب سلولی آزاد می‌شوند یا تغییر می‌یابند و به همین خاطر الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب<sup>۲</sup> (DAMPs) نامیده می‌شوند. این مولکول‌ها عبارتند از: اسید اوریک (محصول شکسته شدن DNA)، ATP (از میتوکندری‌های آسیب‌دیده رها می‌شود)، کاهش غلظت درون سلولی پتاسیم (بازتاب‌کننده از دست رفتن یون‌ها به دلیل آسیب غشای پلاسمایی)، DNA (هنگامی که به داخل سیتوپلاسم رها می‌شود و دیگر به‌طور طبیعی در هسته محصور نیست)، و بسیاری دیگر از مولکول‌ها. گیرنده‌ها یک کمپلکس سیتوزولی چندپروتئینی به نام اینفلامازوم را فعال می‌کنند که تولید سیتوکین اینترلوکین-۱ (IL-1) را القا می‌کند. IL-1 لکوسیت‌ها را فرا می‌خواند و به این ترتیب موجب پدید آمدن التهاب می‌شود (در ادامه بحث شده است). جهش‌های کسب عملکرد<sup>۳</sup> در گیرنده‌های سیتوزولی علت بیماری‌های نادری همچون سندرم‌های خود-التهابی<sup>۴</sup> هستند که با التهاب خودبه‌خودی مشخص می‌شوند؛ آنتاگونیست‌های IL-1 درمان‌هایی مؤثر برای این اختلالات هستند. اینفلامازوم در واکنش‌های التهابی نسبت به بلورهای اورات (علت نقرس)، بلورهای کلسترول (در آترواسکلروز)، لیپیدها (در سندرم متابولیک و دیابت مرتبط با چاقی)، و رسوب‌های آمیلوئید در مغز (در بیماری آلزایمر) نیز دخیل می‌باشد. این بیماری‌ها در فصول مربوطه توضیح داده خواهند شد.

- پروتئین‌های در گردش. چندین پروتئین پلاسمایی میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند و برای نابودی میکروب‌های منتقله از راه خون و تحریک التهاب در

1- pathogen-associated molecular patterns

2- damage-associated molecular patterns

3- gain-of-function mutations

4- autoinflammatory syndromes

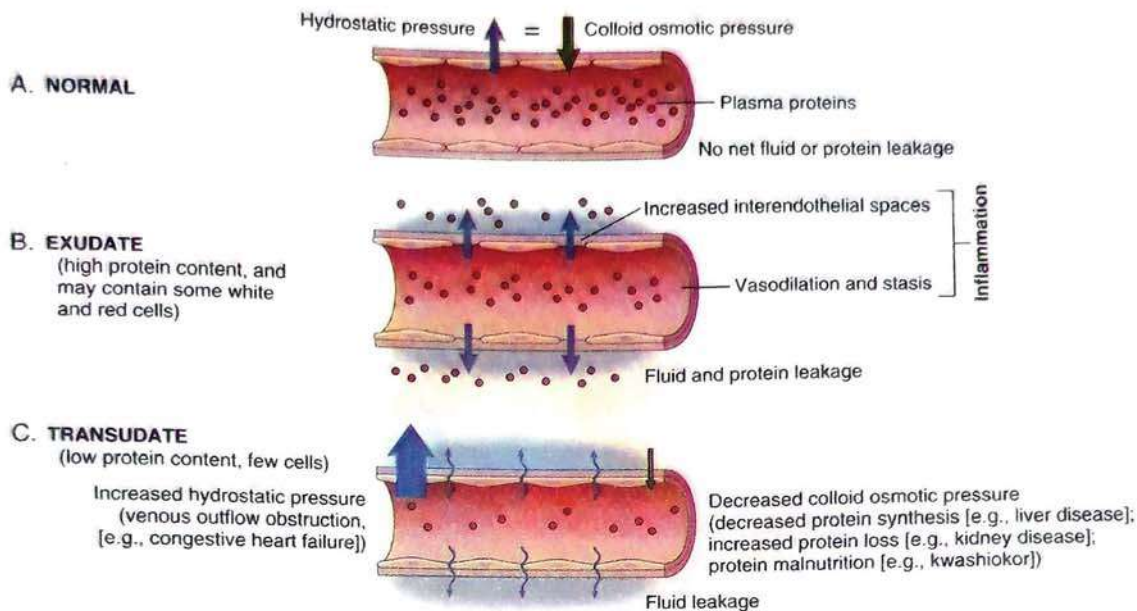
5- mannose-binding lectin

6- recognition

7- recruitment

8- regulation

9- resolution



شکل ۳-۲ تشکیل ترانسودا و اگزودا. (A) فشار هیدرواستاتیک طبیعی (پیکان آبی) در حدود ۳۲ mmHg در انتهای شریانی بستری مویرگی و ۱۲ mmHg در انتهای وریدی آن می‌باشد؛ متوسط فشار اسمزی کلئیدی بافت‌ها تقریباً ۲۵ mmHg است (پیکان سبز) که برابر با فشار متوسط مویرگی است. بنابراین جریان خالص مایع از عرض بستر عروقی تقریباً صفر است. (B) در طی التهاب به دلیل افزایش نفوذپذیری عروقی در نتیجه انقباض سلول‌های اندوتلیال و به وجود آمدن فضاهایی در بین آنها که اجازه عبور به مایعات و پروتئین‌ها می‌دهند، اگزودا شکل می‌گیرد. (C) ترانسودا زمانی تشکیل می‌شود که مایع به علت افزایش فشار هیدرواستاتیک یا کاهش فشار اسمزی به خارج از عروق نشت می‌کند.

### واکنش‌های عروقی خونی در التهاب حاد

واکنش‌های عروقی التهاب حاد عبارتند از تغییرات جریان خون و نفوذپذیری عروق که هر دو برای به حداکثر رساندن جابه‌جایی پروتئین‌های پلاسما و لکوسیت‌ها به خارج از جریان خون و به سمت محل عفونت یا آسیب طراحی شده‌اند. خروج مایع، پروتئین‌ها، و سلول‌های خونی از سیستم عروقی و ورودشان به بافت‌های بینابینی یا حفرات بدن، اگزوداسیون<sup>۱</sup> نام دارد (شکل ۳-۲). اگزودا<sup>۲</sup> عبارت است از مایع خارج عروقی که غلظت پروتئینی بالایی دارد و حاوی بقایای سلولی است. حضور آن نشان‌دهنده افزایش نفوذپذیری عروق خونی کوچک است که معمولاً در طی التهاب رخ می‌دهد. در مقابل، ترانسودا<sup>۳</sup> مایعی با محتوای اندک پروتئینی، محتوای سلولی اندک یا فاقد محتوای سلولی، و چگالی پایین است. ترانسودا اساساً یک مایع اولترافیلتره از پلاسمای خون است که در نتیجه بروز عدم تعادل اوسموتیک یا هیدرواستاتیک در عروق دارای نفوذپذیری طبیعی، تولید می‌شود (فصل ۴). ادم<sup>۴</sup> به مایع اضافی موجود در بافت بینابینی یا حفرات سروری اشاره دارد و می‌تواند از جنس

### التهاب حاد

التهاب حاد سه جزء اصلی دارد: (۱) اتساع عروق کوچک که منجر به افزایش جریان خون می‌شود، (۲) افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها که به پروتئین‌های پلاسمایی و لکوسیت‌ها اجازه می‌دهد جریان خون را ترک کنند، (۳) مهاجرت لکوسیت‌ها از جریان خون مویرگی. تجمعشان در کانون آسیب و فعال‌شدنشان برای حذف عامل مهاجم (شکل ۳-۱). زمانی که فاگوسیت‌های ساکن در تمام بافت‌ها با یک عامل آسیب‌رسان مانند میکروب عفونی یا سلول‌های مرده مواجه می‌شوند، سعی می‌کنند این عوامل را ریشه‌کن کنند. در همان زمان فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌های نگهبان موجود در بافت‌ها حضور مواد بیگانه یا غیرطبیعی را تشخیص می‌دهند و با آزادسازی مولکول‌های محلول واسطه التهاب واکنش نشان می‌دهند. برخی از این واسطه‌ها بر روی عروق خونی کوچک مجاور عمل کرده و موجب پیش بردن خروج پلاسما و فراخوانی لکوسیت‌های در گردش به سمت محل حضور عامل مهاجم می‌شوند.

- 1- exudation  
3- transudate

- 2- exudate  
4- edema

عروقی است. این انقباض به دلیل اثر هیستامین، برادی کینین، لکوترین ها و سایر واسطه های شیمیایی رخ می دهد. این انقباض به سرعت بعد از مواجهه با این واسطه ها (در طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه) رخ می دهد و معمولاً عمر کوتاهی دارد؛ از این رو این فرآیند را پاسخ فوری موقت<sup>۵</sup> نیز می نامند تا به این ترتیب آن را از پاسخ تأخیری طول کشیده<sup>۶</sup> که به دنبال آسیب اندوتلیال رخ می دهد، افتراق دهند (در ادامه شرح داده شده است). مکان های اصلی این افزایش سریع نفوذپذیری عروق، وریدچه های پس از مویرگی هستند.

- آسیب اندوتلیال در نتیجه نکروز و جدا شدن سلول های اندوتلیال ایجاد می شود. آسیب مستقیم به اندوتلیوم در آسیب های شدید همچون سوختگی ها یا در اثر عملکرد میکروب ها و سموم میکروبی که سلول های اندوتلیال را هدف می گیرند، رخ می دهد. نوتروفیل هایی که در طی التهاب به اندوتلیوم می چسبند ممکن است به سلول های اندوتلیال نیز آسیب وارد کنند و به این ترتیب واکنش را تشدید کنند. در بیشتر موارد بلافاصله بعد از وارد آمدن آسیب، نشت شروع می شود و برای ساعت ها و تا زمانی که عروق آسیب دیده ترومبوزه یا ترمیم شوند، ادامه می یابد.
- افزایش نقل و انتقال مایعات و پروتئین ها از خلال سلول های اندوتلیال، ترانس سیتوز<sup>۷</sup> نام دارد. این فرایند در نمونه های آزمایشگاهی به تأیید رسیده است و ممکن است در برگیرنده کانال های درون سلولی باشد که در پاسخ به عوامل معینی هم چون عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) که نشت عروقی را افزایش می دهند، ارتباط آن با نفوذپذیری عروق دیده شده در التهاب حاد در انسان نامشخص است.

اگر چه این مکانیسم های افزایش نفوذپذیری عروقی به شکل جداگانه شرح داده می شوند، احتمالاً همگی با درجات مختلفی در پاسخ به بیشتر محرک ها مشارکت می کنند. به عنوان مثال در مراحل مختلف سوختگی حرارتی، در اثر واکنش اندوتلیال نشت عروقی افزایش می یابد؛ این واکنش به دلیل واسطه های التهابی و آسیب مستقیم یا وابسته به لکوسیت وارده به اندوتلیوم رخ می دهد.

اگزودا یا ترانسودا باشد. چرک<sup>۱</sup> که یک اگزودای عفونی است، نوعی اگزودای التهابی غنی از لکوسیت (اغلب نوتروفیل)، بقایای سلول های مرده، و در بسیاری از موارد میکروب ها می باشد.

### تغییرات در جریان خون و قطر عروق

تغییرات جریان خون و قطر عروق مدت کوتاهی بعد از آسیب آغاز می شوند و شامل این موارد می باشند:

- اتساع عروقی<sup>۲</sup> با عمل چندین واسطه القا می شود که مهمترین آنها اثر هیستامین بر روی عضلات صاف عروقی است. اتساع عروقی یکی از زودرس ترین تظاهرات التهاب حاد می باشد و ممکن است پیش از آن یک انقباض عروقی<sup>۳</sup> موقت روی دهد. اتساع عروقی ابتدا شریانچه ها را درگیر می کند و سپس موجب باز شدن بسترهای مویرگی جدید در ناحیه می شود. نتیجه ای که حاصل می شود عبارت است از جریان خون افزایش یافته که علت گرمی و قرمزی (اریتم<sup>۴</sup>) موجود در محل التهاب محسوب می شود.
- اتساع عروقی به سرعت با افزایش نفوذپذیری مویرگ ها همراه با بیرون ریختن مایع غنی از پروتئین (اگزودا) به داخل بافت های خارج عروقی، ادامه پیدا می کند.
- از دست رفتن مایع و قطر افزایش یافته عروقی منجر به کند شدن جریان خون، تغلیظ گلبول های قرمز در عروق کوچک، و افزایش چسبندگی (ویسکوزیتی) خون می شود. این تغییرات موجب توقف جریان خون و تورم عروق کوچک (که توسط گلبول های قرمز با حرکت آهسته مسدود شده اند) می شوند؛ در بررسی بافت شناسی به صورت احتقان عروقی و در نگاه بیرونی به شکل قرمزی موضعی (اریتم) بافت درگیر مشاهده می شود.
- با پیشرفت توقف جریان خون (استاز)، لکوسیت های خون به خصوص نوتروفیل ها در امتداد اندوتلیوم عروقی تجمع می یابند. همزمان، سلول های اندوتلیال توسط واسطه های تولید شده در محل های عفونت و آسیب بافتی فعال می شوند. سپس لکوسیت ها به اندوتلیوم می چسبند و بلافاصله بعد از آن از خلال دیواره عروقی مهاجرت کرده و به بافت بینابینی وارد می شوند؛ توالی این وقایع بعداً شرح داده خواهد شد.

### نفوذپذیری عروقی افزایش یافته (نشت عروقی)

چندین مکانیسم مسئول نفوذپذیری عروقی افزایش یافته در التهاب حاد هستند (شکل ۳-۳)، که عبارتند از:

- انقباض سلول های اندوتلیال باعث باز شدن فضاهای بین [سلول های] اندوتلیال می شوند و شایع ترین مکانیسم نشت

- |                                |                 |
|--------------------------------|-----------------|
| 1- pus                         | 2- vasidilation |
| 3- vasoconstriction            | 4- erythema     |
| 5- immdiate transient response |                 |
| 6- delayed prolonged response  |                 |
| 7- transcytosis                |                 |

هستند؛ لنفانژیت ممکن است همراه با بزرگی دردناک گره‌های لنفاوی یا همان لنفادنیت باشد.

### خلاصه

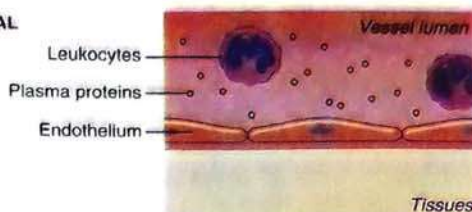
#### واکنش‌های عروقی در التهاب حاد

- اتساع عروق توسط واسطه‌های شیمیایی نظیر هیستامین (بعداً توضیح داده خواهد شد) ایجاد شده است و علت قرمزی و سکون (استاز) جریان خون در محل التهاب می‌باشد.
- افزایش نفوذپذیری عروق توسط واسطه‌هایی نظیر هیستامین، کینین‌ها، و سایر واسطه‌هایی که باعث ایجاد شکاف بین سلول‌های اندوتلیال می‌شوند، در اثر آسیب مستقیم یا آسیب با واسطه لکوسیت‌ها، و در اثر افزایش عبور مایع از میان اندوتلیوم ایجاد می‌شود.
- افزایش نفوذپذیری عروقی به لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما، واسطه‌های دفاعی میزبان، اجازه می‌دهد به محل‌های عفونت یا آسیب بافتی وارد شوند. نشت مایع از عروق خونی (اگزوداسیون) منجر به ادم می‌شود.
- عروق لنفاوی و گره‌های لنفی نیز در التهاب دخیل هستند و اغلب دچار قرمزی و تورم می‌شوند.

#### فراخوانی لکوسیت به جایگاه‌های التهاب

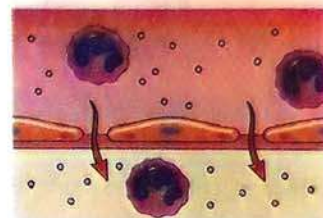
لکوسیت‌های فراخوانده شده به محل‌های التهاب نقش کلیدی در حذف عوامل مهاجم ایفا می‌کنند. مهم‌ترین لکوسیت‌ها در واکنش‌های التهابی معمول آنهایی هستند که ظرفیت فاگوسیتوز دارند یعنی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها. نوتروفیل‌ها در مغز استخوان تولید می‌شوند و به سرعت به سمت محل‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. ماکروفاژها آهسته‌تر واکنش نشان می‌دهند. عملکردهای اصلی این نوع سلول‌ها تفاوت‌های ظریف ولی مهمی دارند؛ نوتروفیل‌ها برای پایه‌ریزی پاسخ‌های سریع و موقت از باز آرای اسکت سلولی و هم‌گذاری آنزیمی بهره می‌برند اما ماکروفاژها با طول عمری بیشتر پاسخ‌هایی طولانی‌تر و آهسته‌تر را ایجاد می‌کنند که اغلب بر پایه رونویسی ژن جدیدی استوار است (جدول ۳-۳). در ادامه در مبحث التهاب مزمن، ماکروفاژها با جزئیات بیشتری مورد بحث قرار می‌گیرند. این لکوسیت‌ها باکتری‌ها و سایر میکروب‌ها و نیز بافت‌های

#### A NORMAL



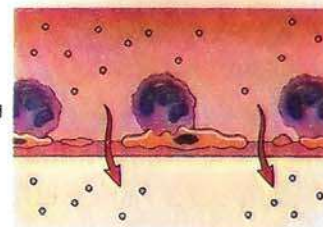
#### B RETRACTION OF ENDOTHELIAL CELLS

- Induced by histamine, other mediators
- Rapid and short-lived (minutes)



#### C ENDOTHELIAL INJURY

- Caused by burns, some microbial toxins
- Rapid; may be long-lived (hours to days)



شکل ۳-۳ مکانیسم‌های اساسی افزایش نفوذپذیری عروقی در التهاب و خصوصیات و علل زمینه‌ای آنها.

#### پاسخ‌های عروق لنفاوی و گره‌های لنفی

علاوه بر عروق خونی، عروق لنفاوی نیز در التهاب حاد شرکت می‌کنند. سیستم لنفاوی و گره‌های لنفی مایعات خارج عروق را فیلتر و حفاظت می‌کنند. سیستم لنفاوی مقادیر اندک مایع خارج سلولی که در شرایط طبیعی از مویرگ‌ها خارج می‌شود را تخلیه می‌کند. در جریان التهاب، برای کمک به تخلیه مایع ادم که به علت نفوذپذیری افزایش یافته عروقی تجمع یافته است، جریان لنف افزایش پیدا می‌کند. علاوه بر مایع، لکوسیت‌ها، بقایای سلولی و همچنین میکروب‌ها ممکن است به داخل لنف راه پیدا کنند. عروق لنفاوی همانند عروق خونی در جریان واکنش‌های التهابی تکثیر می‌شوند تا بار اضافی را تحمل کنند. عروق لنفاوی ممکن است به‌طور ثانویه دچار التهاب شود (لنفانژیت<sup>۱</sup>)، همان‌طور که گره‌های لنفی تخلیه‌کننده نیز ممکن است ملتهب شوند (لنفادنیت<sup>۲</sup>). گره‌های لنفاوی ملتهب اغلب به دلیل افزایش محتوای سلولی‌شان بزرگ می‌شوند. به مجموعه این تغییرات پاتولوژیک لنفادنیت و واکنشی یا التهابی گفته می‌شود (فصل ۱۲). وجود خطوط قرمز رنگ در نزدیکی یک زخم پوستی از نظر پزشکان علامتی حاکی از عفونت زخم است. این خطوط در امتداد مجاری لنفاوی ادامه یافته و نشان دهنده بروز لنفانژیت

1- lymphangitis

2- lymphadenitis

## جدول ۳-۳ خصوصیات نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

منشأ	نوتروفیل‌ها	ماکروفاژها
	HSC ها در مغز استخوان	• HSC ها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) • بسیاری از ماکروفاژهای ساکن بافت: سلول‌های بنیادی کیسه زرده یا کید جنینی (ابتدای تکامل)
طول عمر در بافت‌ها	۱ تا ۲ روز	ماکروفاژهای التهابی: روزها تا هفته‌ها ماکروفاژهای ساکن بافت: سال‌ها
پاسخ به محرک‌های فعال‌کننده	سریع، کوتاه مدت، اغلب به صورت دگرانولاسیون و فعالیت آنزیمی	طولانی‌تر و آهسته‌تر، اغلب وابسته به رونویسی یک ژن جدید
• گونه‌های واکنشگر اکسیژن	به سرعت توسط هم‌گذاری اکسیداز فاگوسیت القا می‌شود (انفجار تنفسی)	کمتر برجسته است
• نیتریک اکسید	به میزان اندک یا اصلاً	به دنبال فعال‌سازی رونویسی iNOS القا می‌شود
• دگرانولاسیون	پاسخ اصلی؛ با بازآرایی اسکلت سلولی القا می‌شود	برجسته نیست
• تولید سیتوکین	به میزان اندک یا اصلاً	فعالیت عملکردی اصلی؛ نیازمند فعال‌سازی رونویسی ژن‌های سیتوکین است
• تشکیل NET	به سرعت القا می‌شود، با بیرون ریختن محتویات هسته	خیر
• ترشح آنزیم‌های لیزوزومی	برجسته	اندک

HSC، سلول‌های بنیادی خون ساز؛ iNOS، نیتریک اکسید سنتاز القاپذیر؛ NET، تله‌های خارج سلولی نوتروفیل.

این جدول تفاوت‌های اساسی بین نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را فهرست کرده است. واکنش‌هایی که در بالا به صورت خلاصه بیان شده‌اند در متن شرح داده شده‌اند. توجه داشته باشید که این دو نوع سلول در بسیاری از جنبه‌ها با هم شریک هستند مثلاً در فاگوسیتوز، توانایی مهاجرت از خلال عروق خونی به داخل بافت‌ها، و کموتاکسی.

مهاجرت لکوسیت‌ها از میان دیواره رگ و حرکت سلول‌ها به سمت عامل مهاجم. مولکول‌های گوناگونی در هر کدام از این مراحل نقش مهمی ایفا می‌کنند (شکل ۳-۴).

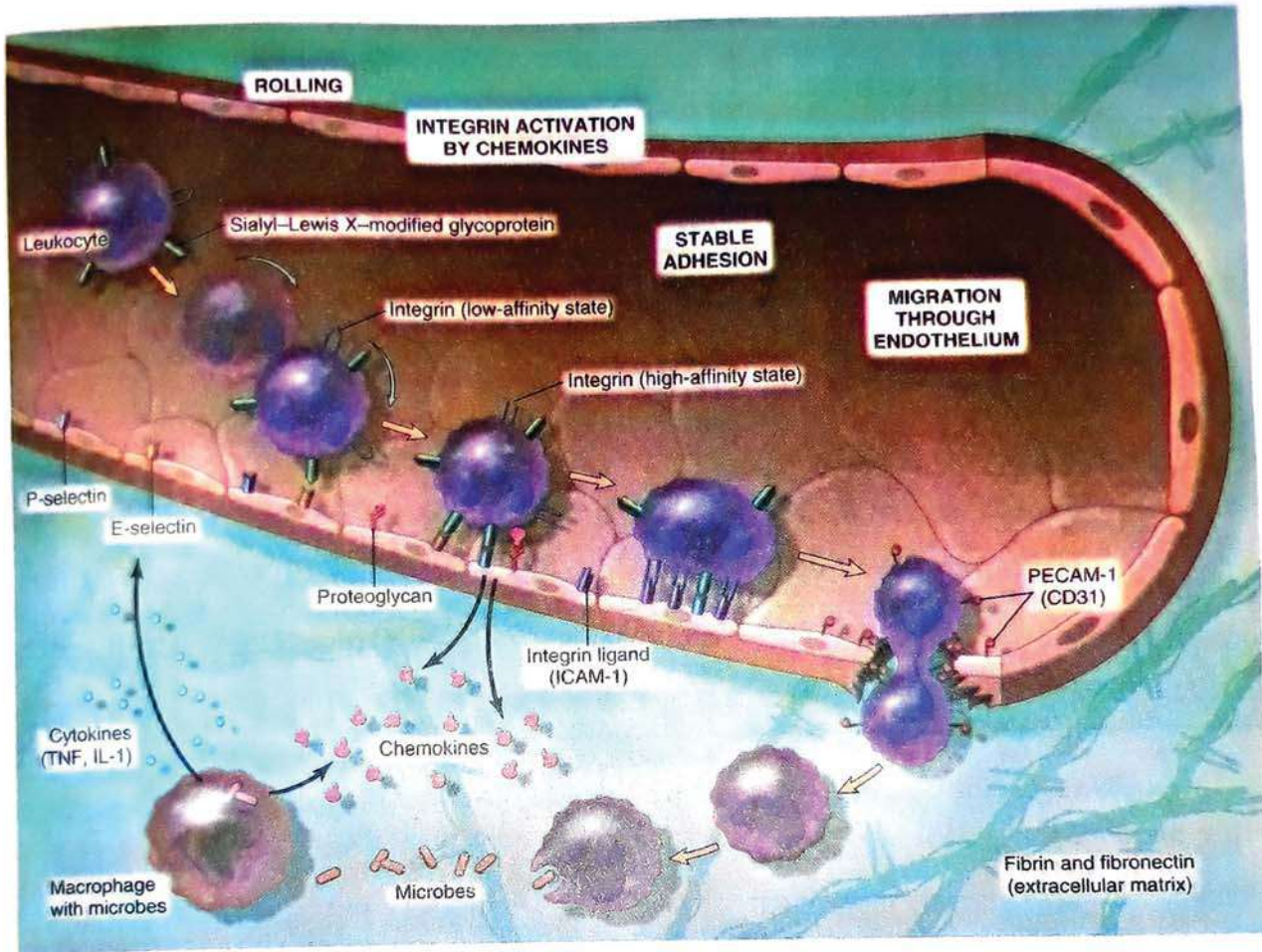
## چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم

هنگام که خون مویرگ‌ها به داخل وریدچه‌های پس مویرگی جریان می‌یابد، سلول‌های موجود در گردش خون به علت جریان لایه‌ای خون به طرف دیواره عروق کشیده می‌شوند. گلبول‌های قرمز که کوچک‌ترند، نسبت به گلبول‌های سفید که بزرگ‌تر هستند، سریع‌تر حرکت می‌کنند. در نتیجه گلبول‌های قرمز به ستون محوری مرکزی محدود می‌شوند و لکوسیت‌ها به بیرون و به سمت دیواره رگ رانده می‌شوند، اما جریان خون مانع چسبیدن سلول‌ها به اندوتلیوم می‌شود. با آهسته شدن جریان خون در اوایل التهاب (استاز)، شرایط همودینامیک تغییر می‌کند (کاهش استرس شکافنده دیواره)، و گلبول‌های سفید بیشتری در امتداد سطح اندتلیال به موقعیت پیرامونی دست پیدا می‌کنند. این فرآیند توزیع مجدد لکوسیت‌ها حاشیه‌نشینی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود.

1-margination

نکروتیک و مواد خارجی را بلعیده و تخریب می‌کنند. ماکروفاژها همچنین عوامل رشدی را تولید می‌کنند که به روند ترمیم کمک می‌کنند. هزینه‌ای در قبال توانایی دفاعی لکوسیت‌ها پرداخت می‌شود: زمانی که لکوسیت‌ها به شدت فعال می‌شوند ممکن است باعث ایجاد آسیب بافتی و التهاب طولانی شوند چرا که محصولات لکوسیت‌ها که میکروب‌ها را تخریب می‌کنند و به "پاکسازی" بافت‌های نکروتیک کمک می‌کنند می‌توانند به بافت‌های طبیعی میزبان "آسیب جانی" وارد کنند. زمانی که فعال‌سازی سیستمیک التهاب رخ می‌دهد، مثلاً زمانی که باکتری‌ها به جریان خون حمله می‌کنند، پاسخ التهابی سیستمیک به وجود آمده ممکن است حتی کشنده باشد.

مهاجرت لکوسیت‌ها از مجرای رگ به بافت‌ها فرآیندی چند مرحله‌ای است که توسط مولکول‌های چسبندگی و سیتوکین‌ها واسطه‌گری و کنترل می‌شود. لکوسیت‌ها به‌طور طبیعی به سرعت در خون حرکت می‌کنند و در جریان التهاب باید متوقف شوند و با خارج شدن از رگ‌ها به سمت عامل مهاجم یا محل آسیب بافتی بروند. این فرآیند را می‌توان به چندین مرحله تقسیم بندی کرد: نخست چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم در محل التهاب، سپس



شکل ۳-۴ فرآیند پیچیده مهاجرت لکوسیت‌ها از عروق خونی که در اینجا در مورد نوتروفیل‌ها نشان داده شده است. در ابتدا لکوسیت‌ها غلت خورده و سپس فعال شده و به اندوتلیوم می‌چسبند، سپس از عرض اندوتلیوم عبور کرده و غشای پایه را سوراخ می‌کنند و به سمت مواد جاذب شیمیایی که از منبع آسیب رها شده‌اند مهاجرت می‌کنند. مولکول‌های مختلف در مراحل مختلف این فرآیند نقش‌های مختلفی دارند - سلکتین‌ها در غلت خوردن؛ کموکاین‌ها (که معمولاً متصل به پروتئوگلیکان‌ها هستند) در فعال کردن نوتروفیل‌ها جهت افزایش تمایل اتصال به اینتگرین؛ اینتگرین‌ها در اتصال محکم؛ و CD31 (PECAM-1) در مهاجرت نقش دارند. ICAM-1، مولکول چسبندگی بین سلولی ۱-؛ IL-1، اینترلوکین ۱-؛ PECAM-1، مولکول چسبندگی پلاکت به سلول اندوتلیوم ۱-؛ TNF، فاکتور نکروز تومور.

استراحت می‌کنند (مشابه سنگ ریزه‌هایی که جریانی از آب از روی آنها عبور می‌کند ولی آنها را جابه‌جا نمی‌کند). چسبندگی لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال با واسطه مولکول‌های چسبندگی مکمل موجود بر سطح دو نوع سلول انجام می‌شود که بیان‌شان توسط سیتوکین‌ها افزایش پیدا می‌کند. سیتوکین‌ها در پاسخ به میکروب‌ها و سایر عوامل آسیب‌رسان از سلول‌های موجود در بافت‌ها ترشح می‌شوند تا اطمینان حاصل

لکوسیت‌ها با نزدیک‌تر شدن به دیواره رگ قادر می‌شوند تغییرات اندوتلیوم را شناسایی کنند و به آن واکنش نشان دهند. اگر سلول‌های اندوتلیال به وسیله سیتوکین‌ها و سایر واسطه‌هایی که به شکل موضعی تولید شده‌اند، فعال شده باشند، مولکول‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که لکوسیت‌ها به سستی به آنها می‌چسبند. این سلول‌ها مدام متصل می‌شوند و جدا می‌شوند و به این ترتیب شروع به لغزیدن بر سطح اندوتلیومی می‌کنند؛ فرآیندی که غلت خوردن<sup>۱</sup> نام دارد. در نهایت در نقطه‌ای که سلول‌ها به طور محکم می‌چسبند، متوقف می‌شوند و

1- rolling

شود لکوسیت‌ها به بافت‌هایی که این محرک‌ها در آنجا حضور دارند فرا خوانده می‌شوند. دو خانواده اصلی مولکول‌های دخیل در چسبندگی و مهاجرت لکوسیت‌ها عبارتند از سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها (جدول ۳-۴). این مولکول‌ها بر روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند؛ همان طور که لیگاند‌هایشان بیان می‌شوند.

• سلکتین‌ها واسطه برهم کنش‌های ضعیف ابتدایی بین لکوسیت‌ها و اندوتلیوم هستند. سلکتین‌ها گیرنده‌هایی هستند که بر روی لکوسیت‌ها و اندوتلیوم بیان می‌شوند و حاوی یک دومن خارج سلولی می‌باشند که به قندها متصل می‌گردد (دلیل نام‌گذاری بخش لکتین). سه عضو این خانواده عبارتند از: E- سلکتین (نام دیگرش CD62E است) که بر سطح سلول‌های اندوتلیومی بیان می‌شود؛ P- سلکتین (CD62P) که بر روی پلاکت‌ها و اندوتلیوم حضور دارد؛ و L- سلکتین (CD62L) که بر سطح بیشتر لکوسیت‌ها یافت می‌شود. لیگاند‌های مربوط به سلکتین‌ها، اولیگوساکاریدهای دارای اسید سیالیک هستند که به اسکلت گلیکوپروتئینی متصل می‌باشند. سلکتین‌های اندوتلیال در اندوتلیوم غیر فعال معمولاً در سطح پایین بیان می‌شوند یا اصلاً بیان نمی‌شوند؛ بعد از تحریک توسط سیتوکین‌ها و سایر واسطه‌ها، افزایش پیدا می‌کنند. بنابراین اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم به شدت به نواحی مبتلا به عفونت یا آسیب بافتی محدود باقی می‌ماند (جایی که واسطه‌ها در آن تولید شده‌اند). به عنوان مثال در سلول‌های غیر فعال اندوتلیال، P- سلکتین به شکل اولیه در اجسام درون سلولی ویبل - پالاد یافت می‌شوند؛ با این حال پس از گذشت دقایقی از مواجهه با واسطه‌هایی هم چون هیستامین یا ترومبین، P- سلکتین در سطح سلول پخش می‌شود. به طور مشابه، E- سلکتین و لیگاند L- سلکتین تنها پس از تحریک توسط IL-1 و عامل نکروز تومور (TNF)، بر روی اندوتلیوم بیان می‌شوند؛ IL-1 و TNF سیتوکین‌هایی هستند که بعد از رویارویی با میکروب‌ها و بافت‌های مرده توسط ماکروفاژهای بافتی، سلول‌های دندریتیک، ماست سل‌ها، و خود سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شوند. (این سیتوکین‌ها و سایر سیتوکین‌ها در ادامه با جزئیات بیشتری شرح داده می‌شوند). لکوسیت‌ها در نوک میکروویلی‌هایشان L- سلکتین را بیان می‌کنند و همچنین لیگاند‌های E و P- سلکتین را بیان می‌دارند که همه این‌ها به مولکول‌های مکمل موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌گردند. این‌ها برهم‌کنش‌هایی با میل ترکیبی پایین هستند که سرعت خاتمه‌شان بالاست و به سادگی در

اثر جریان خون گسسته می‌شوند. در نتیجه لکوسیت‌های متصل به شکل پی‌درپی اتصال می‌یابند و جدا می‌شوند و به این ترتیب شروع به غلتیدن در امتداد سطح اندوتلیومی می‌کنند. این برهم‌کنش‌های ضعیف غلتیدن با واسطه سلکتین سرعت لکوسیت‌ها را کند می‌کند و به آنها فرصت می‌دهند تا مولکول‌های چسبندگی دیگری را بر سطح اندوتلیوم شناسایی کنند.

• محکم چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم با واسطه خانواده‌ای از پروتئین‌های سطحی لکوسیت به نام اینتگرین‌ها صورت می‌پذیرد. اینتگرین‌ها گلیکوپروتئین‌های دو زنجیره‌ای تراغشایی هستند که به عنوان واسطه چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و چسبیدن سلول‌های گوناگون به ماتریکس خارج سلولی عمل می‌کنند. اینتگرین‌ها به‌طور طبیعی بر سطح غشاهای پلاسمایی لکوسیت و با میل ترکیبی پایین بیان می‌شوند و تا زمانی که کموکین‌ها لکوسیت‌ها را فعال نکرده‌اند، به لیگاند‌های اختصاصی‌شان متصل نمی‌شوند. کموکین‌ها سیتوکین‌های جاذب شیمیایی هستند که در محل‌های التهاب به وسیله سلول‌های بسیاری ترشح می‌شوند و به پروتئوگلیکان‌های سلول اندوتلیال متصل می‌گردند و در سطح اندوتلیالی با غلظت بالایی حضور دارند. زمانی که لکوسیت‌های غلتان با کموکین‌های نمایان شده روبه‌رو می‌شوند، سلول‌ها فعال شده و اینتگرین‌هایشان دچار تغییرات صورت‌بندی شده و با هم مجتمع می‌گردند، و به این ترتیب به شکل دارای میل ترکیبی بالا تبدیل می‌شوند. در همان زمان سایر سیتوکین‌ها و به خصوص IL-1 و TNF سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کنند تا بیان لیگاند‌هایشان برای اینتگرین‌ها را افزایش دهند. این لیگاند‌ها عبارتند از: مولکول چسبندگی بین سلولی -۱ (ICAM-1) که به اینتگرین‌های آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لکوسیت -۱ (LFA-1) (یا همان CD11a CD18) و آنتی‌ژن ماکروفاژ -۱ (CD11b CD18) متصل می‌شود، و مولکول چسبندگی سلول عروقی -۱ (VCAM-1) که به اینتگرین آنتی‌ژن بسیار تأخیری -۴ (VLA-4) متصل می‌شود (جدول ۳-۴). ترکیب بیان لیگاند‌های اینتگرین تحت تأثیر سیتوکین بر روی اندوتلیوم و افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌های روی

1- intercellular adhesion molecule-1

2- leukocyte function-associated antigen-1

3- macrophage-1 antigen

4- vascular cell adhesion molecule-1

5- very late antigen-4

جدول ۳-۴ مولکول های چسبندگی اندوتلیال و لکوسیت

خانواده	مولکول	توزیع	لیگاند
سلکتین	L- سلکتین (CD62L)	نوتروفیل ها، مونوسیت ها سلول های T (بکر* و خاطره مرکزی) سلول های B (بکر*)	سیالین - لوئیس PNA/X روی GlyCAM-1، CD34، MAdCAM-1، و غیره؛ بر روی اندوتلیوم بیان شده است (HEV)
E- سلکتین (CD62E)		اندوتلیوم فعال شده توسط سیتوکین ها (IL-1، TNF)	سیالین - لوئیس X (مثل CLA) بر روی گلیکوپروتئین ها؛ بر روی نوتروفیل ها، مونوسیت ها، سلول های T (مجری**، خاطره) بیان می شود.
P- سلکتین (CD62P)		اندوتلیوم فعال شده توسط سیتوکین ها (IL-1، TNF)، هیستامین، یا ترومبین؛ پلاکت ها	سیالین - لوئیس X بر روی PSGL-1 و سایر گلیکوپروتئین ها؛ در نوتروفیل ها، مونوسیت ها، سلول های T (مجری، خاطره) بیان می شود.
اینترگرین	LFA-1 (CD11aCD18)	نوتروفیل ها، مونوسیت ها، سلول های T (بکر، مجری، خاطره)	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ در اندوتلیوم بیان می شوند (در اندوتلیوم فعال شده افزایش می یابند)
	MAC-1 (CD11bCD18)	مونوسیت ها، DC ها	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ در اندوتلیوم بیان می شوند (در اندوتلیوم فعال شده افزایش می یابند)
	VLA-4 (CD49aCD29)	مونوسیت ها، سلول های T (بکر، مجری، خاطره)	VCAM-1 (CD106)؛ در اندوتلیوم بیان می شود (در اندوتلیوم فعال شده افزایش می یابد)
	$\alpha 4\beta 7$ (CD49D CD29)	مونوسیت ها، سلول های T (مجری بکر ساکن روده، خاطره)	VCAM-1 (CD106)، MAdCAM-1؛ در اندوتلیوم روده و بافت های لنفاوی روده ای بیان می شوند
Ig	CD31	سلول های اندوتلیال، لکوسیت ها	CD31 (برهم کنش های هومو تیپیک)
CLA، آنتی ژن پوستی لنفوسیت -۱؛ GlyCAM-1، مولکول چسبندگی سلولی حامل گلیکان -۱؛ HEV، ونول فوقانی اندوتلیال؛ ICAM، مولکول چسبندگی بین سلولی؛ Ig، ایمونوگلوبولین؛ IL-1، اینترلوکین -۱؛ MAdCAM-1، مولکول چسبندگی مخاطی سلول -۱؛ PSGL-1، لیگاند گلیکوپروتئین P- سلکتین -۱؛ TNF، عامل نکروز تومور؛ VCAM، مولکول چسبندگی سلول عروقی. * naïve؛ ** effector			

می کنند. این خروج لکوسیت ها از رگ، مهاجرت نام دارد و اساساً در وریدچه های پس مویرگی که حداکثر انقباض سلول های اندوتلیال در آنجا مشاهده می شود، رخ می دهد. کموکین های تولید شده در بافت های خارج عروقی با تحریک حرکت لکوسیت ها در امتداد یک شیب شیمیایی موجب جابه جایی بیشتر لکوسیت ها می شوند (به طور مختصر شرح داده شد). به علاوه، مولکول چسبندگی پلاکت سلول اندوتلیال -۱ (PECAM-1) (CD31 نیز نامیده می شود) که یک مولکول چسبندگی از ابرخانواده ایمونوگلوبولین (Ig) است و در لکوسیت ها و سلول های اندوتلیومی بیان می شود، واسطه وقایع اتصال مورد نیاز برای عبور لکوسیت ها از اندوتلیوم محسوب می شود. لکوسیت ها پس از عبور از اندوتلیوم، احتمالاً با ترشح کلاژنازها غشای پایه را سوراخ می کنند و به بافت خارج عروقی وارد می شوند. معمولاً در جریان مهاجرت لکوسیت ها دیواره رگ آسیب نمی بیند.

#### کموتاکسی لکوسیت ها

لکوسیت ها پس از خروج از جریان خون، طی فرآیندی به نام

لکوسیت ها منجر به اتصال محکم با واسطه اینترگرین بین لکوسیت ها و اندوتلیوم در محل التهاب می شود. غلتیدن لکوسیت ها متوقف می شود و اشغال اینترگرین ها به وسیله لیگاند هایشان پیام هایی را مخابره می کند که موجب تغییرات اسکلت سلولی می گردد؛ این تغییرات به نوبه خود لکوسیت ها را متوقف می کنند و آن را محکم به اندوتلیوم متصل می کنند.

قوی ترین تصدیق کننده اهمیت مولکول های چسبندگی لکوسیت وجود نقایص ژنتیکی در این مولکول ها است که منجر به عفونت های مکرر باکتریایی در نتیجه چسبندگی معیوب لکوسیت و التهاب ناقص روی می دهد. این نقایص چسبندگی لکوسیت در فصل ۵ شرح داده می شوند.

#### مهاجرت لکوسیت از میان اندوتلیوم

لکوسیت ها پس از متوقف شدن بر سطح اندوتلیوم، با عبور از میان سلول ها در محل اتصالات بین سلولی از دیواره رگ عبور

دیده می‌شوند. در برخی عفونت‌ها (مثلاً در عفونت‌های ناشی از باکتری سودوموناس)، نوتروفیل‌ها ارتشاح سلولی غالب برای چندین روز هستند؛ در عفونت‌های ویروسی لنفوسیت‌ها ممکن است نخستین سلول‌هایی باشند که به محل عفونت می‌رسند؛ در برخی از واکنش‌های افزایش حساسیت لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، و پلاسماسل‌های فعال شده غالب هستند (با توجه به پاسخ ایمنی)؛ و در واکنش‌های آلرژیک ممکن است ائوزینوفیل‌ها غالب باشند.

شناخت مولکولی مهاجرت و فراخوانی لکوسیت‌ها، تعداد زیادی اهداف درمانی بالقوه برای کنترل التهاب‌های مضر در اختیار ما قرار داده است. مواد بلوک‌کننده TNF (یکی از اصلی‌ترین سیتوکین‌های دخیل در فراخوانی لکوسیت‌ها) یکی از موفق‌ترین درمان‌هایی هستند که تاکنون برای بیماری‌های التهابی مزمن یافت شده‌اند، و آنتاگونیست‌های اینتگرین‌های لکوسیتی برای بیماری‌های التهابی تأیید شده‌اند و در حال بررسی در کارآزمایی‌های بالینی هستند. قابل پیش‌بینی است که این آنتاگونیست‌ها علاوه بر اینکه اثرات مطلوبی در کنترل التهاب دارند می‌توانند توانایی بیماران درمان شده در دفاع از خودشان در مقابل میکروب‌ها (که عملکرد فیزیولوژیک پاسخ التهابی است) را به مخاطره بیندازند.

### خلاصه

#### فراخوانی لکوسیت‌ها به محل التهاب

- لکوسیت‌ها از خون به داخل بافت خارج عروقی جایی که پاتوژن‌های عفونی یا بافت‌های آسیب‌دیده قرار دارند فراخوانده شده، به محل عفونت یا آسیب بافتی مهاجرت نموده، و برای انجام وظایف خود فعال می‌شوند.
- فراخوانی لکوسیت‌ها فرایند چند مرحله‌ای است که شامل چسبیدن سست به اندوتلیوم و غلت خوردن بر روی اندوتلیوم (با واسطه سلکتین‌ها)؛ چسبیدن محکم به اندوتلیوم (با واسطه اینتگرین‌ها)؛ و عبور از فضا‌های بین سلولی بین سلول‌های اندوتلیوم می‌باشند.
- سیتوکین‌های مختلف سبب تحریک بیان لیگاند سلکتین‌ها و اینتگرین بر روی اندوتلیوم (IL-1، TNF)، افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌ها به لیگاندهای خود (کموکاین‌ها)، و تحریک عبور جهت‌دار لکوسیت‌ها (و نیز کموکاین‌ها) می‌شوند. بسیاری از این سیتوکین‌ها

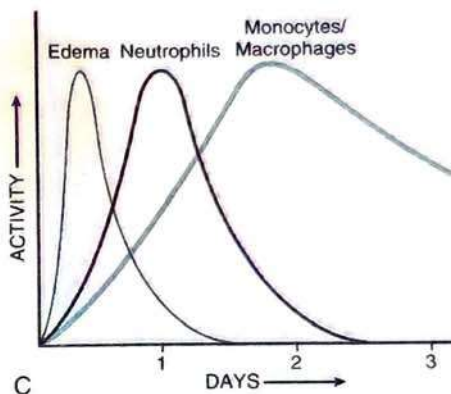
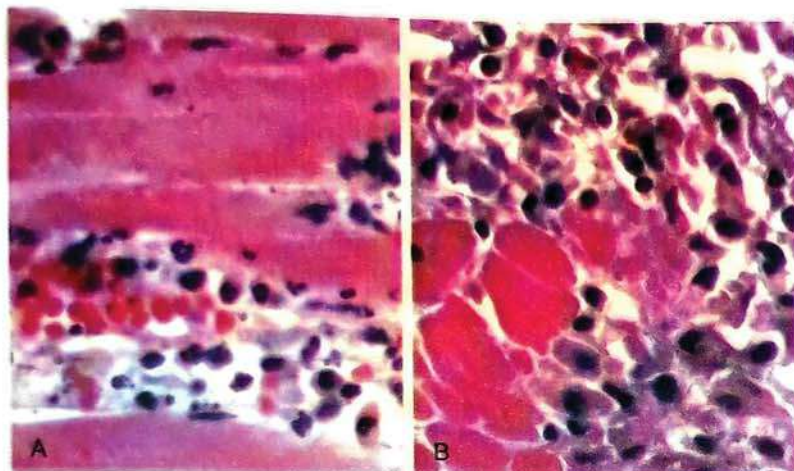
کموکاین‌ها در بافت‌ها به سمت محل آسیب حرکت می‌کنند؛ کموکاین‌ها به صورت حرکت در امتداد یک شیب شیمیایی تعریف می‌شود. مواد درون‌زاد و برون‌زاد هر دو می‌توانند به عنوان مواد جاذب شیمیایی عمل کنند، از جمله:

- فرآورده‌های باکتریایی به خصوص پپتیدهای دارای انتهای N- فرمیل متیونین
- سیتوکین‌ها به خصوص خانواده کموکین‌ها
- اجزای سیستم کمپلمان به خصوص C5a
- محصولات مسیر لیپواکسیژناز در متابولیسم اسید آراشیدونیک (AA)، به خصوص لکوترین B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)

این مواد جاذب شیمیایی به وسیله میکروب‌ها و توسط سلول‌های میزبان در پاسخ به عفونت و آسیب بافتی و در جریان واکنش‌های التهابی تولید می‌شوند. همگی با اتصال به گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G هفت تراغشایی (پروتئین G که هفت بار از عرض غشا عبور می‌کند) موجود بر سطح لکوسیت‌ها اثر خود را اعمال می‌کنند. پیام‌هایی که از این گیرنده‌ها شروع می‌شوند پیام‌رسان‌های ثانویه‌ای را فعال می‌کنند که آنها نیز موجب پلیمریزه شدن اکتین و در نتیجه افزایش مقادیر آن در لبه پیشروی سلول و تمرکز فیلامان‌های میوزین در پشت سلول می‌شوند. لکوسیت با گسترش فیلوپودیا<sup>۱</sup> حرکت می‌کند به طوری که فیلوپودیا بقیه سلول را در جهت گسترش خود، به سوی خود می‌کشد؛ در سمت مشابه چرخ‌های جلوی ماشین در ماشینی که چرخ‌های جلویی‌اش حرکت می‌کنند و ماشین را به دنبال خود می‌کشند. نتیجه نهایی، مهاجرت لکوسیت به سمت محرک‌های التهابی در مسیر مواد جاذب شیمیایی‌ای است که به‌طور موضعی تولید شده‌اند.

ماهیت لکوسیت ارتشاح یافته بسته به سن پاسخ التهابی و نوع محرک متفاوت است. در بیشتر اشکال التهاب حاد در طی ۶ تا ۲۴ ساعت اول نوتروفیل‌ها غلبه دارند و در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعدی رفته رفته مونوسیت‌های مشتق از ماکروفاژها جای آنها را می‌گیرند (شکل ۵-۳). چند دلیل برای برتری اولیه نوتروفیل‌ها مطرح می‌شود: تعداد نوتروفیل‌ها نسبت به سایر لکوسیت‌ها در جریان خون بیشتر است، سریع‌تر به کموکین‌ها پاسخ می‌دهند، و اتصال نوتروفیل‌ها به مولکول‌های چسبندگی که به سرعت بر روی سلول‌های اندوتلیال ظاهر می‌شوند (مثل P- و E- سلکتین‌ها) محکم‌تر است؛ نوتروفیل‌ها در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت دچار آپوپتوز می‌شوند و ناپدید می‌گردند. ماکروفاژها نه تنها عمر طولانی‌تری دارند، بلکه ممکن است در بافت‌ها تکثیر شوند و در واکنش‌های التهابی طول کشیده به جمعیت غالب تبدیل شوند. با این حال استثناهایی نیز در این الگوی کلیشه‌ای ارتشاح سلولی

۱- filopodia



شکل ۳-۵ ماهیت ارتشاح لوکوسیت‌ها در واکنش‌های التهابی. عکس‌های میکروسکوپی واکنش‌های التهابی را در میوکارد پس از نکرز ایسکمیک (انفارکتوس) نشان می‌دهند. (A) ارتشاح زودرس (نوتروفیل‌ها) و احتقان عروق خونی. (B) ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در مرحله بعدی. (C) کینتیک تقریبی ادم و ارتشاح سلولی. برای ساده کردن موضوع، ادم به صورت یک پاسخ حاد موقت نشان داده شده است، گرچه امواج ثانویه ادم دیررس و ارتشاح نوتروفیل‌ها نیز ممکن است ایجاد شوند.

### فاگوسیتوز

فاگوسیتوز از سه مرحله پی در پی تشکیل می‌شود: (۱) شناسایی و اتصال به ذره‌ای که قرار است توسط لکوسیت بلع شود؛ (۲) بلع [ذره] و به دنبال آن تشکیل واکوئل فاگوسیتی؛ و (۳) کشتن یا تخریب مواد بلع شده (شکل ۷-۳). این مراحل به دنبال فعال شدن فاگوسیت‌ها به وسیله میکروب‌ها، بقایای نکروتیک، و واسطه‌های گوناگون آغاز می‌شوند.

شناسایی به وسیله گیرنده‌های فاگوسیتی. گیرنده‌های مانوز، گیرنده‌های رفتگر، و گیرنده‌های اپسونین‌های مختلف به میکروب‌ها متصل می‌شوند و آنها را می‌بلعند. گیرنده مانوز ماکروفاژ یک لکتین است که به ریشه‌های انتهایی مانوز و فوکوز گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها متصل می‌شود. این قندها معمولاً بخشی از مولکول‌های موجود در دیواره سلولی میکروب‌ها هستند، در حالی که گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای پستانداران حاوی انتهای سیالیک اسید یا N-استیل گالاکتوز آمین هستند. بنابراین گیرنده مانوز میکروب‌ها را شناسایی می‌کند نه سلول‌های میزبان را. گیرنده‌های رفتگر<sup>۱</sup> به ذرات لیپوپروتئین با غلظت اندک (LDL) و نیز طیفی از میکروب‌ها متصل می‌شوند و آنها را می‌بلعند. هنگامی که میکروب‌ها به وسیله پروتئین‌های خاصی (اپسونین‌ها) که فاگوسیت‌ها برایشان گیرنده‌هایی با میل ترکیبی بالا دارند

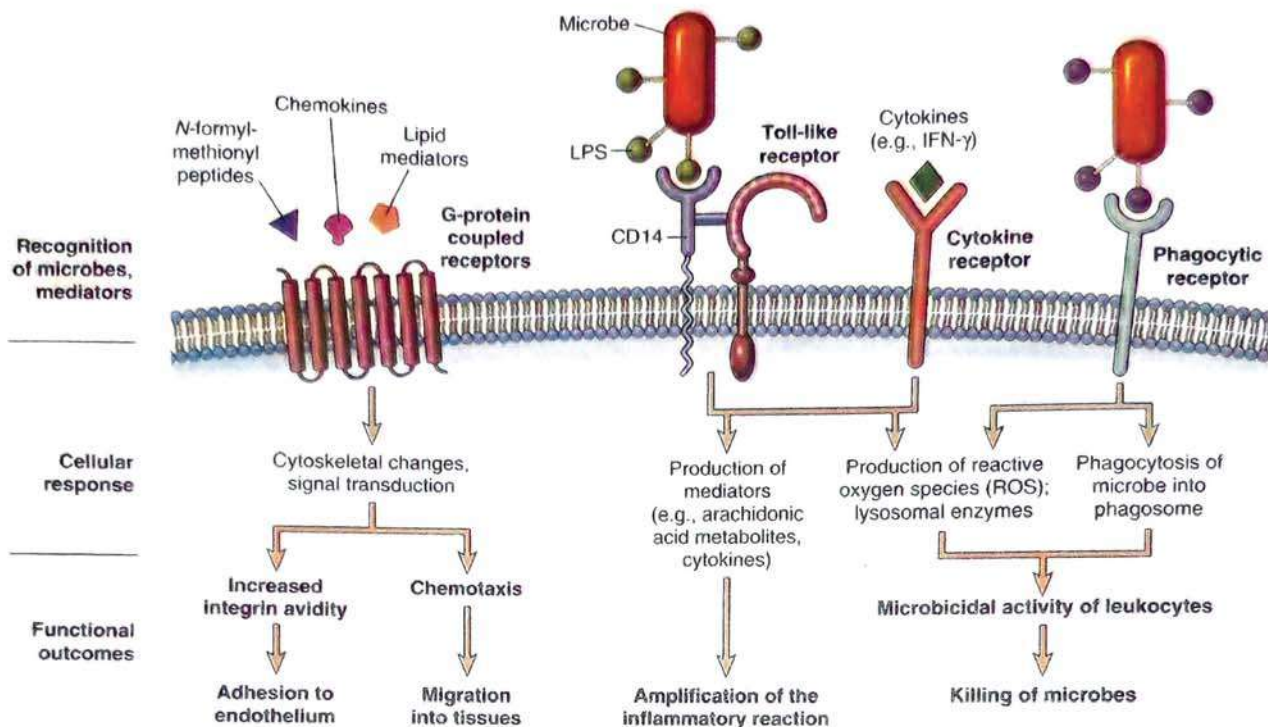
توسط ماکروفاژهای بافتی و سایر سلول‌هایی که به پاتوژن‌ها یا بافت‌های آسیب دیده پاسخ می‌دهند تولید می‌شوند.  
• نوتروفیل‌ها در مراحل اولیه التهاب، سلول‌های اصلی هستند ولی بعداً توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژها جایگزین می‌شوند.

### فاگوسیتوز و پاکسازی عوامل مهاجم

شناسایی میکروب‌ها یا سلول‌های مرده موجب القای چندین پاسخ در لکوسیت‌ها می‌شود که در مجموع فعال‌سازی لکوسیت نامیده می‌شوند (شکل ۶-۳). پس از فراخوانده شدن لکوسیت‌ها (به ویژه نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) به محل عفونت یا آسیب بافتی، برای انجام وظایف شان باید فعال شوند. این امر کاملاً منطقی به نظر می‌رسد زیرا هنگامی که ما از مدافعین بدنمان می‌خواهیم پیوسته در بدن گشت زنی کنند، بی‌فایده است که آنها را در سطح بالایی از هوشیاری نگه داریم و پیش از آن که نیاز باشد انرژی مصرف کنیم. پاسخ‌های عملکردی برای تخریب میکروب‌ها و سایر مهاجمین فوق‌العاده مهم می‌باشند عبارتند از فاگوسیتوز و کشتن داخل سلولی. پاسخ‌های متعدد دیگری نیز به کارکردهای دفاعی التهاب کمک می‌کنند و ممکن است در بروز نتایج آسیب‌زای آن شریک باشند.

1- opsonin

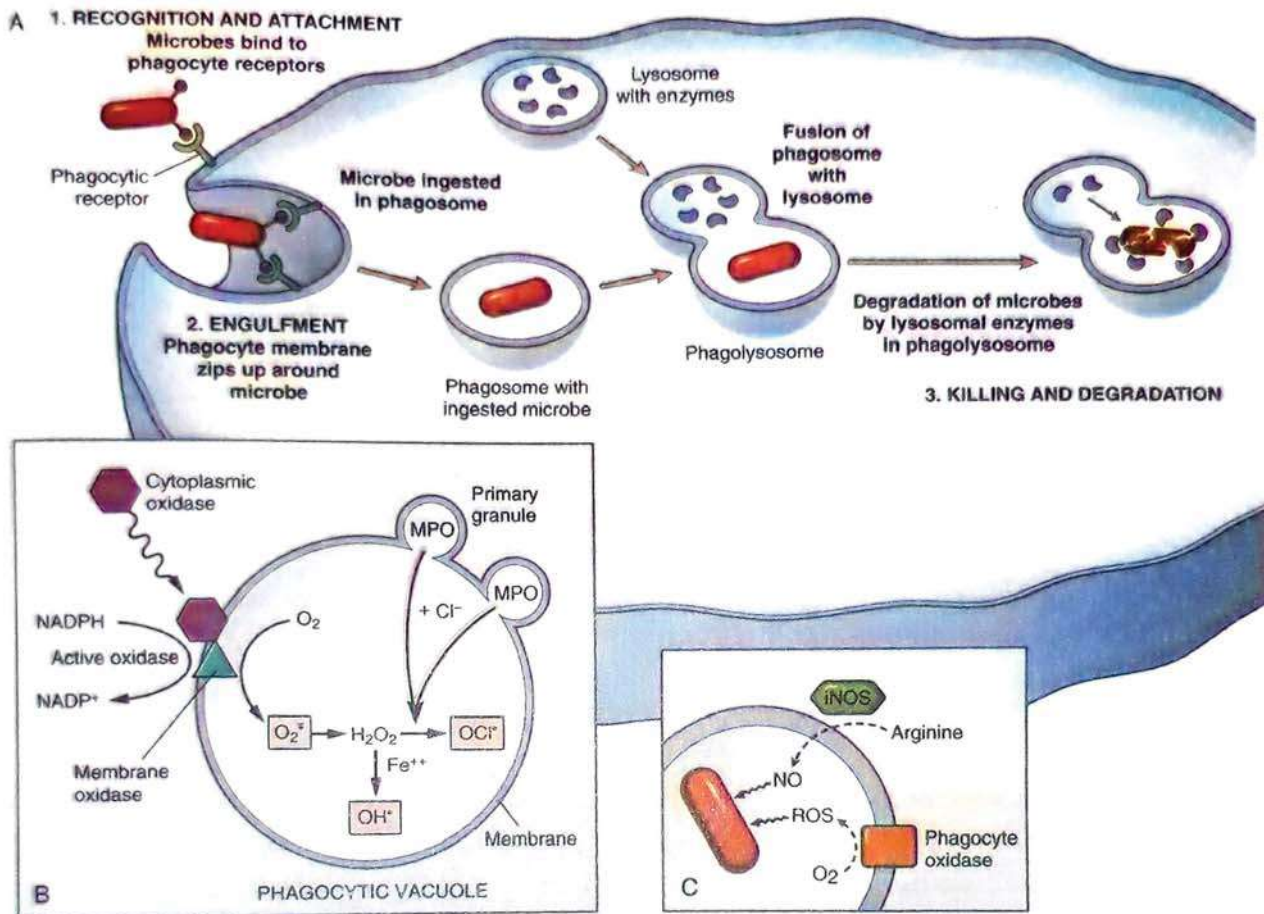
2- scavenger receptors



شکل ۳-۶ فعال سازی لکوسیت ها. دستجات مختلف گیرنده های سطح لکوسیت ها می توانند محرک های مختلف را شناسایی کنند. تحریک گیرنده ها پاسخ هایی ایجاد می کنند که وظایف مختلف لکوسیت ها را میانجی گری می کنند. در این شکل تنها برخی گیرنده ها نمایش داده شده اند (برای جزئیات به متن مراجعه کنید). LPS در ابتدا به پروتئین متصل شونده به LPS در گردش (که در این شکل نمایش داده نشده است) متصل می شود.  $IFN-\gamma$  اینترفرون گاما؛ LPS، لیپوپلی ساکارید.

تقریب درون سلولی میکروب ها و بقایای به جا مانده کشتن میکروب ها و تخریب مواد بلع شده توسط گونه های واکنشگر نیتروژن (ROS)، نام دیگرش ترکیبات حد واسط واکنشگر اکسیژن است)، گونه های واکنشگر نیتروژن که اغلب از نیتریک اکسید (NO) مشتق می شوند، و آنزیم های لیزوزومی صورت می گیرد (شکل ۳-۷). این مرحله گام نهایی در حذف و پاکسازی عوامل عفونی و سلول های نکروتیک به حساب می آید. کشتن و تجزیه کردن میکروب ها و پاکسازی بقایای سلول های مرده زمانی در نوتروفیل ها و ماکروفاژها به خوبی انجام می شود که این سلول ها فعال شده باشند. تمام این مکانیسم های کشتن به طور طبیعی در محدوده لیزوزم ها رخ می دهند و مواد فاگوسیتوز شده به آن جا منتقل می شوند. بنابراین مواد بالقوه مضر از سیتوپلاسم و هسته سلول جدا نگه داشته می شوند تا از وارد آمدن آسیب به سلول فاگوسیت کننده در حین انجام عملکرد طبیعی اش جلوگیری شود.

اپسونیزه (پوشیده) می شوند، کارایی فاگوسیتوز به شدت افزایش می یابد. آنتی بادی های ایمونوگلوبولین G (IgG)، C3b محصول تجزیه فعال سازی کمپلمان، و برخی لکتین های پلاسمایی به خصوص لکتین متصل شونده به مانوز که همگی توسط گیرنده های اختصاصی روی لکوسیت ها شناسایی می شوند، از جمله اپسونین های اصلی به حساب می آیند. بلع. پس از اتصال یک ذره به گیرنده های فاگوسیتی، زوائدی سیتوپلاسمی (پاهای کاذب) پیرامونش را در بر می گیرند و غشای پلاسمایی جمع می شود تا یک وزیکول سیتوزولی (فاگوزوم) تشکیل دهد که ذره را احاطه کرده است. سپس فاگوزوم با لیزوزوم ادغام می شود و به این ترتیب محتویات لیزوزومی به داخل فاگوزوم رها می شوند (شکل ۳-۷). در طی این فرآیند ممکن است فاگوسیت برخی محتویات گرانول را به داخل فضای برون سلولی رها کند و به این ترتیب به سلول های طبیعی بی گناه و نظاره گر آسیب وارد کند.



شکل ۳-۷ فاگوسیتوز و تخریب درون سلولی میکروب‌ها. (A) فاگوسیتوز یک ذره (مانند باکتری) شامل این مراحل است: اتصال به گیرنده‌های موجود بر سطح غشای لکوسیت، بلع، و ادغام واکوئل‌های فاگوسیتی با لیزوزوم‌ها. این فرآیند با تخریب ذرات درون فاگولیزوزوم‌ها به وسیله آنزیم‌های لیزوزومی و گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن ادامه پیدا می‌کند. (B) در فاگوسیت‌های فعال شده، اجزای سیتوپلاسمی آنزیم فاگوسیت اکسیداز در غشای فاگوزوم به هم می‌پیوندند تا شکل فعال آنزیم را ایجاد کنند؛ این آنزیم تبدیل اکسیژن به سوپراکسید ( $O_2^-$ ) و  $H_2O_2$  را کاتالیز می‌کند. آنزیم میلوپراکسیداز موجود در گرانول‌های نوتروفیل‌ها،  $H_2O_2$  را به هیپوکلریت تبدیل می‌کند. (C) گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) و اکسید نیتریک (NO) که میکروب‌کش هستند، میکروب‌های بلعیده شده را می‌کشند. در جریان فاگوسیتوز، ممکن است محتویات گرانول به داخل بافت‌های خارج سلولی رها شوند (نشان داده نشده است). iNOS، NO سنتاز القاپذیر؛ MPO، میلوپراکسیداز؛ ROS، گونه‌های واکنشگر اکسیژن.

حداقل هفت پروتئین است. در نوتروفیل‌های در حال استراحت، اجزای مختلف آنزیم در غشای پلاسمایی و سیتوپلاسم جای گرفته‌اند. در پاسخ به محرک‌های فعال‌کننده، اجزای سیتوزولی پروتئین به غشای فاگوزومی نقل مکان می‌کنند و در آن جا به یکدیگر متصل شده و کمپلکس آنزیمی دارای عملکرد را شکل می‌دهند. بنابراین گونه‌های واکنشگر اکسیژن درون فاگولیزوزوم تولید می‌شوند و در آن جا می‌توانند بدون آسیب رساندن به

گونه‌های واکنشگر اکسیژن. گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) با هم گذاری و فعال‌سازی سریع یک آنزیم چند جزئی به نام فاگوسیت اکسیداز (NADPH اکسیداز نیز نامیده می‌شود) تولید می‌شوند؛ این آنزیم NADPH (نیکوتین آمید - آدنین دی‌نوکلوئید فسفات احیا شده) را اکسیده می‌کند و در طی این فرآیند اکسیژن را احیا کرده و آنیون سوپراکسید ( $O_2^-$ ) تولید می‌کند (شکل ۳-۷B). در نوتروفیل‌ها این واکنش اکسیداتیو به شدت با فاگوسیتوز در ارتباط است و انفجار تنفسی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. فاگوسیت اکسیداز یک کمپلکس آنزیمی است که حاوی

1- respiratory burst

سلول میزبان، روی ذرات بلعیده شده اثر بگذارند. سپس  $O_2^-$  تولیدی با دیسموتاسیون خود به خودی به هیدروژن پراکسید ( $H_2O_2$ ) تبدیل می‌شود؛ دیسموتاسیون فرآیندی است که در آن اکسیداسیون و احیا به طور همزمان رخ می‌دهد.  $H_2O_2$  به خودی خود قادر نیست به خوبی میکروب‌ها را بکشد. با این حال گرانول‌های آزوروفیلیک نوتروفیل‌ها حاوی آنزیم میلوپراکسیداز (MPO) هستند که در حضور یک هالید مانند  $H_2O_2$ ،  $Cl^-$  را به هیپوکلریت ( $OCl_2^-$ )، ماده فعال سفیدکننده‌های خانگی تبدیل می‌کند. هیپوکلریت یک ماده ضد میکروبی قوی است که به هالورناسیون (که در آن هالید به صورت کووالانسی به اجزای سلولی متصل می‌شود) یا اکسیداسیون پروتئین‌ها و لیپیدها (پراکسیداسیون لیپید) میکروب‌ها را نابود می‌کند. سیستم  $H_2O_2$ -MPO هیالید مؤثرترین سیستم باکتری‌کش نوتروفیل هاست. با این اوصاف کمبود اثری MPO تنها موجب افزایش مختصر حساسیت به عفونت می‌شود که تعدد مکانیسم‌های میکروب‌کش لکوسیت‌ها را نشان می‌دهد.  $H_2O_2$  به رادیکال هیدروکسیل ( $OH^\cdot$ ) نیز تبدیل می‌شود که یک ماده مخرب قوی دیگر است. همان‌طور که در فصل ۲ شرح داده شد، این رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن به لیپیدها، پروتئین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک سلولی متصل می‌شوند و آنها را دستخوش تغییر می‌کنند و به این ترتیب سلول‌هایی مانند میکروب‌ها را تخریب می‌کنند.

رادیکال‌های مشتق از اکسیژن ممکن است پس از مواجهه لکوسیت‌ها با میکروب‌ها، کموکین‌ها، و کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی یا به دنبال یک چالش فاگوسیتیک، به داخل فضای خارج سلولی رها شوند. این گونه‌های واکنشگر اکسیژن در آسیب بافتی متعاقب التهاب دخیل هستند.

سرم، مایعات بافتی، و سلول‌های میزبان مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی در اختیار دارند که از آنها در مقابل این رادیکال‌های بالقوه زیان آور مشتق از اکسیژن محافظت می‌کنند. این آنتی‌اکسیدان‌ها در فصل ۲ مورد بررسی قرار گرفتند و شامل این موارد هستند: (۱) آنزیم سوپراکسید دیسموتاز که در انواع مختلفی از سلول‌ها یافت می‌شود یا می‌تواند فعال گردد؛ (۲) کاتالاز، که  $H_2O_2$  را سم‌زدایی می‌کند؛ و (۳) گلوکاتیون پراکسیداز که سم‌زدای قدرتمند دیگر برای  $H_2O_2$  است. نقش رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن در هر واکنش التهابی‌ای به تعادل بین تولید و غیرفعال‌سازی این متابولیت‌ها توسط سلول‌ها و بافت‌ها بستگی دارد.

نقایص ژنتیکی در تولید ROS علت یک بیماری نقص ایمنی به نام بیماری گرانولوماتوز مزمن<sup>۱</sup> است که در فصل ۵ شرح داده خواهد شد.

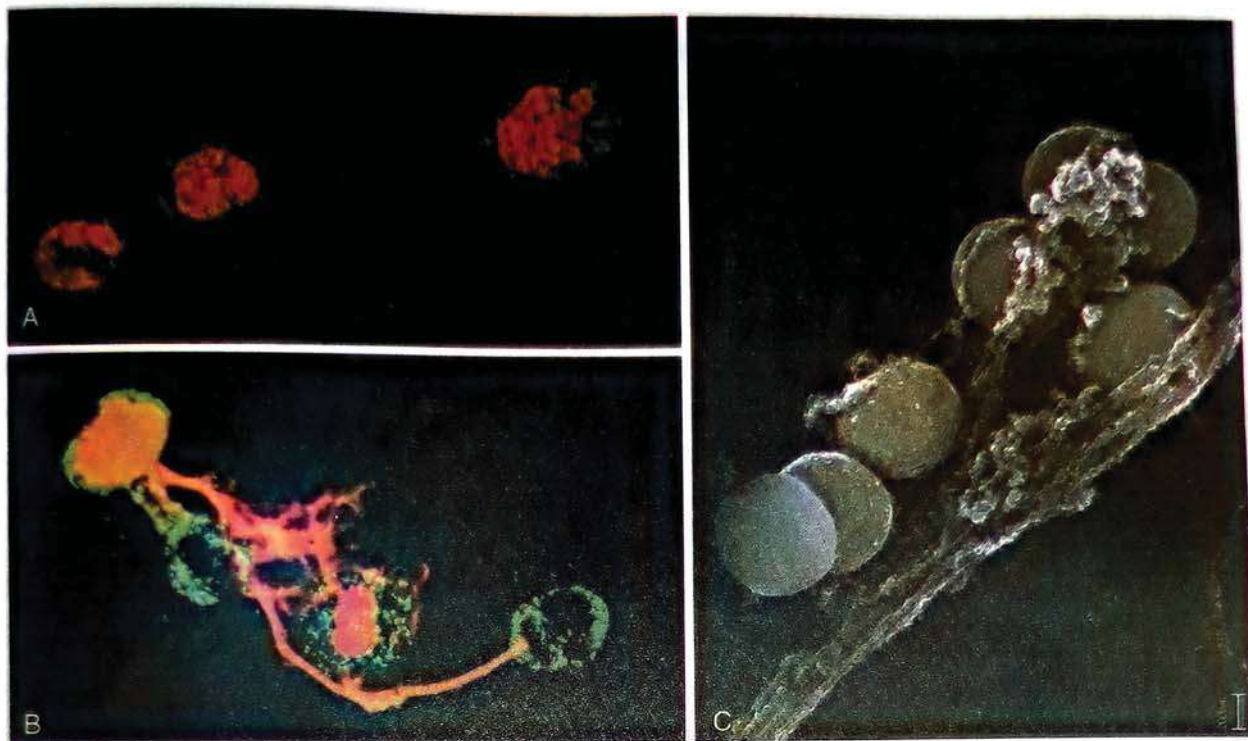
نیتریک اکسید. NO گازی محلول است که در اثر فعالیت آنزیم نیتریک اکسیداستاز (NOS) از آرژنین تولید می‌شود و در کشتن میکروب‌ها مشارکت می‌کند. سه نوع مختلف NOS وجود دارند: اندوتلیال (eNOS)، نوروئال (nNOS) و القاپذیر (iNOS). eNOS و nNOS اساساً به میزان اندکی بیان می‌شوند و NO تولید شده توسط آنها به ترتیب در جهت حفظ تون عروقی و به عنوان یک ناقل عصبی عمل می‌کند. iNOS در کشتن میکروب‌ها دخیل است و زمانی بیان می‌شود که ماکروفاژها به وسیله سیتوکین‌ها (مثل IFN- $\gamma$ ) یا تولیدات میکروبی فعال شده‌اند و تولید NO را القا می‌کند. در ماکروفاژها NO با سوپر اکسید ( $O_2^-$ ) واکنش می‌دهد و یک رادیکال آزاد بسیار واکنشگر به نام پراکس نیتريت ( $ONOO^\cdot$ ) را تولید می‌کند (شکل ۳-۷C) و این رادیکال‌های آزاد مشتق از نیروزن، همانند ROS، به لیپیدها، پروتئین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک میکروب‌ها و سلول‌های میزبان حمله می‌کنند و آنها را تخریب می‌نمایند.

علاوه بر نقش آن به عنوان یک ماده میکروب‌کش، NO تولید شده توسط سلول‌های اندوتلیال، عضله صاف عروقی را شل می‌کند و موجب اتساع عروقی می‌شود. هنوز به روشنی مشخص نیست که آیا این عملکرد NO نقش مهمی در واکنش عروقی التهاب حاد بازی می‌کند یا خیر.

آنزیم‌های گرانولولی و سایر پروتئین‌ها. نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها گرانول‌هایی دارند که این گرانول‌ها در بر گیرنده آنزیم‌ها و پروتئین‌های ضد میکروبی‌ای می‌باشند که میکروب‌ها و بافت‌های مرده را تجزیه می‌کنند و ممکن است موجب آسیب بافتی نیز بشوند. این گرانول‌ها فعالانه ترشحی هستند و لذا از لیزوزوم‌های کلاسیک مجزا می‌باشند. نوتروفیل‌ها دو نوع گرانول اصلی دارند. گرانول‌های کوچکتر اختصاصی (یا ثانویه) حاوی لیزوزیم، کلاژناز، ژلاتیناز، لاکتوفرین، فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن، هیستامین، و آلکالین فسفات هستند. گرانول‌های بزرگتر آزوروفیل<sup>۲</sup> (یا اولیه) حاوی MPO، عوامل باکتری‌کش (مثل دیفنسین‌ها)، هیدرولازهای اسیدی، و طیفی از پروتئین‌های خنثی (الاستاز، کاتپسین G، کلاژنازهای غیر اختصاصی، پروتئیناز ۳) می‌باشند. وزیکول‌های فاگوسیتی حاوی مواد بلعیده شده ممکن است با این گرانول‌ها (و همان‌طور که قبلاً گفته شد با لیزوزوم‌ها) ادغام شوند و به این ترتیب مواد بلعیده شده تخریب شوند. به علاوه هر دو نوع گرانول نیز اگزوسیتوز پیدا می‌کنند (دگرانولاسیون) و به این ترتیب محتویات گرانول به فضای خارج سلولی ریخته می‌شود.

1- chronic granulomatous disease

2- azurophil



شکل ۸-۳ دام‌های خارج سلولی نوتروفیل‌ها (NET). (A) نوتروفیل‌های طبیعی که هسته آنها به رنگ قرمز و سیتوپلاسمشان به رنگ سبز در آمده است. (B) آزاد شدن ماده هسته‌ای از نوتروفیل‌ها (دقت کنید که دو نوتروفیل هسته خود را از دست داده‌اند) و شکل‌گیری دام‌های خارج سلولی. (C) تصویر الکترون میکروسکوپی باکتری‌هایی (استافیلوکوک‌ها) که در NET‌ها به دام افتاده‌اند.

بیمارن مبتلا به کمبود  $\alpha 1$ -آنتی‌تریپسین مشاهده می‌شود (فصل ۱۳).

#### دام‌های خارج سلولی نوتروفیل

دام‌های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) شبکه‌های فیبریلی خارج سلولی هستند که مواد ضد میکروبی را در محل‌های عفونت متمرکز می‌کنند و با به دام انداختن میکروب‌ها درون فیبریل‌ها، مانع از انتشار آنها می‌شوند. این دام‌ها در پاسخ به پاتوژن‌های عفونی (به خصوص باکتری‌ها و قارچ‌ها) و واسطه‌های التهابی (مثل کموکین‌ها، سیتوکین‌ها، و پروتئین‌های کمپلمان) توسط نوتروفیل‌ها تولید می‌شوند. دام‌های خارج سلولی شامل شبکه‌ای چسبناک از کروماتین هسته‌ای هستند که به پروتئین‌های گرانولی همچون پپتیدها و آنزیم‌های میکروبی متصل می‌شوند و آنها را تغلیظ می‌کنند (شکل ۸-۳). NET‌ها مکانیسم اضافی برای کشتن میکروب‌ها هم می‌کنند که شامل فاگوسیتوز نیست. در فرآیند شکل‌گیری NET، هسته نوتروفیل‌ها از دست می‌رود و منجر به مرگ سلول‌ها می‌شود؛ این فرآیند گاهی اوقات NETosis نامیده می‌شود و شکل جداگانه‌ای از مرگ سلولی

آنزیم‌های مختلف گرانول، عملکردهای گوناگونی دارند. پروتئازهای اسیدی باکتری‌ها و بقایای به جا مانده را درون فاگولیزوزوم‌ها تخریب می‌کنند؛ فاگولیزوزوم‌ها به وسیله پمپ‌های پروتونی متصل به غشا اسیدی می‌شوند. پروتئازهای خشی می‌توانند اجزای خارج سلولی گوناگونی را تجزیه کنند از جمله کلاژن، غشای پایه، فیبرین، الاستین، و غضروف؛ به این ترتیب در تخریب بافتی همراه فرآیند التهاب نقش دارند. الاستاز نوتروفیلی با تخریب عوامل بیماری‌زای باکتری‌ها با عفونت‌ها مبارزه می‌کند. ماکروفاژها نیز حاوی هیدرولازهای اسیدی، کلاژناز، الاستاز، فسفولیپاز، و فعال‌کننده پلاسمینوژن می‌باشند. به دلیل اثرات مخرب آنزیم‌های گرانولی، اگر ارتشاح اولیه لکوسیتی کنترل نگردد، می‌تواند با تخریب بافت‌ها موجب تشدید التهاب شود. با این وجود، این پروتئازهای مضر به‌طور طبیعی توسط سیستم آنتی‌پروتئاز موجود در سرم و مایعات بافتی کنترل می‌شود. در درجه نخست از میان این آنتی‌پروتئازها می‌توان به  $\alpha 1$ -آنتی‌تریپسین اشاره کرد که مهارکننده اصلی الاستاز نوتروفیلی است. نقض در این مهارکننده‌ها ممکن است موجب عملکرد بدون وقفه پروتئازهای لکوسیتی شود، همانند آن چه در

است که نوتروفیل‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. NET‌ها در جریان سپسیس در خون نیز قابل شناسایی هستند. کروماتین هسته‌ای موجود در NET‌ها که شامل هستون‌ها و DNA می‌باشد مرتبط با آنها است، احتمالاً به عنوان منبعی از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای در بیماری‌های خود ایمنی سیستمیک به خصوص لوپوس، عمل می‌کند که در آن افراد علیه DNA و نوکلئوپروتئین‌های خودشان واکنش نشان می‌دهند (فصل ۵).

### آسیب بافتی ناشی از لکوسیت

لکوسیت‌ها تحت برخی شرایط از علل مهم آسیب به سلول‌ها و بافت‌های طبیعی هستند:

- به عنوان بخشی از واکنش دفاعی طبیعی علیه میکروب‌های عفونی، هنگامی که بافت‌های موجود در محل عفونت یا نزدیک به آن دچار آسیب جانبی می‌شوند. در برخی عفونت‌ها مثل سل و برخی بیماری‌های ویروسی مانند هیپاتیت که ریشه‌کنی عفونت دشوار است، پاسخ طول کشیده میزبان بیشتر از خود میکروب موجب آسیب‌زایی می‌شود.
- هنگامی که پاسخ التهابی به شکل نامناسبی مستقیماً بر علیه بافت‌های میزبان است، مانند آنچه در برخی بیماری‌های خود ایمنی مشاهده می‌شود.
- هنگامی که میزبان علیه مواد بی‌ضرری که معمولاً در محیط حضور دارند بیش از حد واکنش نشان می‌دهد، مانند آنچه در بیماری‌های آلرژیک از جمله آسم و برخی واکنش‌های دارویی رخ می‌دهد.

لکوسیت‌ها با رهاسازی مولکول‌های آسیب‌رسان به بافت‌ها صدمه وارد می‌کنند. محتویات بالقوه سمی گرانول‌ها با مکانیسم‌های متعددی توسط لکوسیت‌ها به داخل محیط خارج سلولی رها می‌شوند. ترشح کنترل شده محتویات گرانول به دنبال دگرانولاسیون، یک پاسخ طبیعی از جانب لکوسیت‌های فعال شده محسوب می‌شود. اگر فاگوسیت‌ها با موادی روبه‌رو شوند که قادر نباشند به راحتی آنها را ببلعند، مثل کمپلکس‌های ایمنی رسوب یافته بر روی سطوح صاف غیر متحرک (مثل غشای پایه گلومرولی)، ناتوانی لکوسیت‌ها در احاطه کردن و بلع این مواد ("فاگوسیتوز شکست خورده") موجب فعال شدن پر قدرت و نیز رهاسازی مقادیر فراوانی از آنزیم‌های گرانولی به داخل محیط خارج سلولی می‌شود. برخی مواد فاگوسیتوز شده مانند بلورهای اورات و سیلیس ممکن است به غشای فاگولیزوزوم صدمه وارد کنند و به این ترتیب موجب رهاسدن محتویات آسیب‌رسان بشوند.

### سایر پاسخ‌های عملکردی لکوسیت‌های فعال شده

لکوسیت‌های فعال شده علاوه بر حذف میکروب‌ها و سلول‌های مرده، نقش‌های متعدد دیگری نیز در دفاع میزبان ایفا می‌کنند. نکته مهم این که این سلول‌ها و به خصوص ماکروفاژها سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که با موجب تقویت پاسخ التهابی می‌شوند و یا آن را محدود می‌کنند؛ عوامل رشدی تولید می‌کنند که تکثیر سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها و سنتز کلاژن را تحریک می‌کنند؛ و آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که موجب بازآرایی بافت همبندی می‌شوند. به دلیل همین فعالیت‌ها، ماکروفاژها نقش‌هایی مرکزی در هماهنگی التهاب مزمن و ترمیم بافتی پس از فروکش کردن التهاب ایفا می‌کنند. این عملکردهای ماکروفاژها در ادامه این فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

در بحث جاری پیرامون التهاب حاد، بر اهمیت نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تأکید کردیم. با این حال مشخص شده است که برخی از لنفوسیت‌های T که سلول‌های ایمنی اکتسابی هستند نیز در التهاب حاد مشارکت می‌کنند. مهم‌ترین این سلول‌ها آن‌هایی هستند که سیتوکین IL-17 را تولید می‌کنند (نام دیگرشان "سلول‌های T<sub>H</sub>17" است)؛ این سلول‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۵ بحث خواهند شد. IL-17 ترشح کموکین‌هایی را القا می‌کند که سایر لکوسیت‌ها را فرا می‌خوانند. در نبود پاسخ‌های مؤثر T<sub>H</sub>17، افراد نسبت به عفونت‌های قارچی و باکتریایی حساس می‌شوند و آبسه‌های پوستی‌ای که تشکیل می‌گردند از نوع "آبسه سرد" خواهند بود؛ یعنی فاقد خصوصیات کلاسیک التهاب حاد همچون گرمی و قرمزی هستند.

### پایان پاسخ التهابی حاد

چنین سیستم قدرتمندی در دفاع میزبان با ظرفیت ذاتی ایجاد آسیب بافتی، نیازمند کنترل شدیدی است تا آسیب به حداقل برسد. تا حدودی پس از پاکسازی عوامل مهاجم التهاب کاهش می‌یابد، به طور ساده به این دلیل که واسطه‌های التهاب طی انفجارهایی سریع تولید می‌شوند و تنها زمانی که محرک‌ها وجود دارند تولیدشان ادامه می‌یابد و نیمه عمری کوتاه دارند و پس از رهایی تجزیه می‌شوند. نوتروفیل‌ها نیز نیمه عمری کوتاه در بافت‌ها دارند و طی ساعت‌ها یا یک دو روز پس از خروج از خون طی آپوپتوز می‌میرند. به علاوه با پیشرفت التهاب، خود فرایند طیفی از پیام‌های توقف را مخابره می‌کند که فعالانه به واکنش خاتمه می‌دهند. این مکانیسم‌های فعال خاتمه دهنده عبارتند از: تغییر نوع متابولیت تولیدی اسید آراشیدونیک از لکوترین‌های پیش التهابی به لیپوکسین‌های ضد التهابی (بعداً شرح داده می‌شود)، و آزادسازی سیتوکین‌های ضد التهابی از جمله عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF- $\beta$ ) و IL-10 از ماکروفاژها و

جدول ۳-۵ واسطه های اصلی التهاب

واسطه	منبع	عملکرد
هیستامین	ماست سل ها، بازوفیل ها، پلاکت ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، فعال سازی اندوتلیوم
پروستاگلاندین ها	ماست سل ها، لکوسیت ها	اتساع عروق، درد، تب
لکوترین ها	ماست سل ها، لکوسیت ها	افزایش نفوذپذیری عروق، گموتاگسی، چسبندگی و فعال سازی لکوسیت
سیتوکین (IL-6, IL-1, TNF)	ماکروفاژ ها، سلول های اندوتلیال، ماست سل ها	موضعی: فعال شدن اندوتلیوم (بازمان مولکول های چسبندگی) سیستمیک: تب، اختلالات متابولیک، افت فشارخون (شوگ)
عامل فعال کننده پلاکت	لکوسیت ها، ماست سل ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، چسبندگی لکوسیت، گموتاگسی، تخلیه گرانول ها، انفجار اکسیداتیو
کمپلمان	پلازما (در کبد تولید می شوند)	گموتاگسی و فعال سازی لکوسیت ها، گشتن مستقیم هدف (MAC)، اتساع عروق (تخریک ماست سل ها)
کینین ها	پلازما (در کبد تولید می شوند)	افزایش نفوذپذیری عروق، انقباض عضلات صاف، اتساع عروق، درد

سایر سلول ها، سایر مکانیسم های کنترلی که به طور تجربی نشان داده شده اند عبارتند از تکانه های عصبی (تخلیه کولینرژیک) که تولید TNF در ماکروفاژ ها را مهار می کنند.

### واسطه های التهاب

واسطه های التهاب موادی هستند که واکنش های التهابی را آغاز و آنها را تنظیم می کنند. با وجود اینکه فهرست واسطه های التهاب برای دانشجویان (و همچنین اساتید) ممکن است خسته کننده به نظر آید، لازم است بدانید که از این اطلاعات جهت طراحی گروه بزرگی از داروهای ضد التهابی که روزانه توسط افراد زیادی استفاده می شوند و شامل داروهای نام آشنایی همچون اسپرین و استامینوفن می باشند، استفاده می گردد. مهم ترین واسطه های التهاب حاد عبارتند از: آمین های وازواکتیو، محصولات لپویدی (پروستاگلاندین ها و لکوترین ها)، سیتوکین ها (از جمله کموکین ها)، و محصولات فعال سازی کمپلمان (جدول ۳-۵). با بحث مختصری درباره جنبه های عمومی واسطه های التهاب آغاز می کنیم و سپس برخی از مولکول های مهم تر را مورد بررسی قرار می دهیم.

• واسطه ها ممکن است به طور موضعی توسط سلول های موجود در محل التهاب تولید شوند یا ممکن است از پیش سازهای غیر فعال موجود در گردش خون مشتق شوند که در محل التهاب فعال می گردند. واسطه های مشتق از سلول در پاسخ به یک محرک یا به سرعت از گرانول های داخل سلولی رها می شوند (مثل آمین ها) یا از نو سنتز می شوند (مثل پروستا گلاندین ها، لکوترین ها، سیتوکین ها). انواع اصلی سلول های تولید کننده واسطه های التهاب حاد عبارتند از ماکروفاژ های بافتی، سلول های دندریتیک، و ماست سل ها؛ اما پلاکت ها، نوتروفیل ها، سلول های اندوتلیومی، و بیشتر اپی تلیوم ها را می توان القا کرد تا برخی از واسطه ها را تولید کنند. بنابراین

### خلاصه

#### فعال سازی لکوسیت و حذف عوامل مهاجم

- لکوسیت ها می توانند میکروب ها و سلول های مرده را برداشته و متعاقباً به وسیله فاگولیزوزوم های خود از بدن ببرند.
- تخریب توسط رادیکال های آزاد (NO, ROS) تولید شده در لکوسیت های فعال و آنزیم های گرانولی صورت می گیرد.
- نوتروفیل ها می توانند محتویات هسته ای خود را بیرون بریزند تا شبکه هایی خارج سلولی برای به دام انداختن و تخریب میکروب ها تشکیل دهند.
- آنزیم های گرانولی ممکن است به داخل محیط خارج سلولی رها شوند.
- مکانیسم های مسئول پاکسازی میکروب ها و سلول های مرده (نقش فیزیولوژیک التهاب) این توانایی را نیز دارند که به بافت های طبیعی آسیب برسانند (عواقب پاتولوژیک التهاب).
- واسطه های ضد التهابی زمانی که دیگر نیاز به واکنش التهابی نباشد آن را خامه می دهند.

واسطه‌های مشتق از سلول برای واکنش‌های ضد مواد مهاجم در بافت‌ها دارای اهمیت بسیاری هستند. واسطه‌های مشتق از پلازما (مثل پروتئین‌های کمپلمان) به شکل پیش‌سازهای غیر فعال در جریان خون حضور دارند و برای به دست آوردن خصوصیات زیست‌شناختی شان معمولاً طی یک سری برش‌های پروتئولیتیک باید فعال شوند. این واسطه‌ها اساساً در کبد تولید می‌شوند و بر ضد میکروب‌های موجود در گردش خون مؤثر هستند و می‌توانند به سمت بافت‌ها نیز فراخوانده شوند.

- واسطه‌های فعال تنها در پاسخ به مولکول‌های گوناگونی که محرک التهاب هستند (مثل تولیدات میکروبی و مواد رها شده از سلول‌های نکروتیک)، تولید می‌شوند. همان‌طور که پیش از این شرح داده شد، بسیاری از این محرک‌ها گیرنده‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی شناخته شده‌ای را تحریک می‌کنند. نیاز معمول به میکروب‌ها یا بافت‌های مرده به‌عنوان محرک آغازگر این اطمینان را به وجود می‌آورد که به طور طبیعی التهاب در زمان و مکانی آغاز می‌شود که به آن احتیاج است.
- بیشتر واسطه‌ها عمر کوتاهی دارند. این واسطه‌ها به سرعت از بین می‌روند یا به‌وسیله آنزیم‌ها غیرفعال می‌شوند؛ به بیانی دیگر پاکسازی یا مهار می‌گردند. بنابراین سیستم‌هایی برای ارزیابی و ایجاد تعادل وجود دارند که عملکردهای واسطه‌ها را تنظیم می‌کنند. این مکانیسم‌های کنترلی درون‌زاد با هر گروه از واسطه‌ها مورد بحث قرار خواهند گرفت.
- یک واسطه می‌تواند موجب تحریک رهاسازی سایر واسطه‌ها بگردد. به عنوان مثال محصولات فعال‌سازی کمپلمان رهاسازی هیستامین را تحریک می‌کنند، و سیتوکین TNF با اثر بر روی سلول‌های اندوتلیومی تولید سیتوکین دیگری به نام IL-1 و بسیاری از کموکین‌ها را تحریک می‌کند. واسطه‌های ثانویه ممکن است همان عملکرد واسطه‌های ابتدایی را از خود نشان بدهند اما ممکن است عملکردهایی متفاوت و حتی متضاد نیز داشته باشند؛ به این ترتیب ممکن است مکانیسم‌هایی برای تقویت (یا در برخی مواقع تضعیف) عملکرد ابتدایی که واسطه فراهم کنند.

#### آمین‌های وازواکتیو: هیستامین و سروتونین

هیستامین و سروتونین دو آمین اصلی مؤثر بر عروق هستند که علت نام‌گذاری آنها به این ترتیب اثرات مهم آنها بر روی عروق خونی است. این آمین‌ها به صورت مولکول‌های پیش‌ساخته در سلول‌ها ذخیره می‌شوند و لذا جزء نخستین واسطه‌هایی هستند که در جریان التهاب رها می‌شوند. غنی‌ترین منبع هیستامین ماست سل‌ها هستند؛ این سلول‌ها به طور طبیعی در بافت

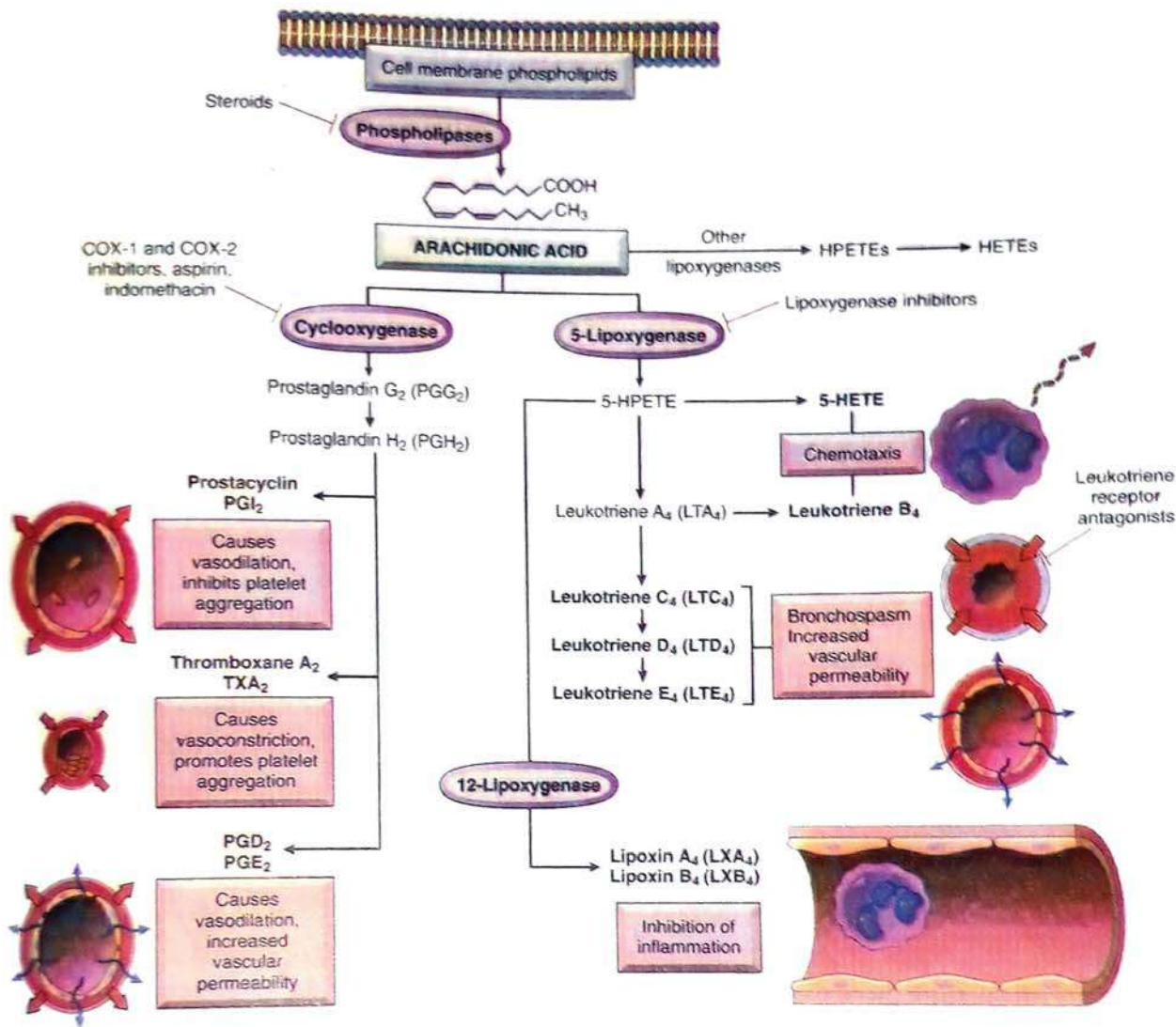
همبندی مجاور عروق خونی حضور دارند. همچنین در بازوفیل‌ها و پلاکت‌های خون نیز هیستامین یافت می‌شود. هیستامین در گرانول‌های ماست سل‌ها ذخیره می‌شود و در پاسخ به محرک‌های گوناگونی طی تخلیه گرانولی رهاسازی می‌شود؛ این محرک‌ها عبارتند از: (۱) آسیب فیزیکی مثل تروما، سرما، یا گرما، طی مکانیسمی ناشناخته (۲) اتصال آنتی‌بادی‌ها به ماست سل‌ها که زمینه‌ساز واکنش‌های افزایش حساسیت فوری (آلرژی) می‌باشد (فصل ۵)؛ و (۳) محصولات کمپلمان به نام آنفیلاتوکسین‌ها (C3a و C5a)، که در ادامه شرح داده می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها و محصولات کمپلمان به گیرنده‌های اختصاصی موجود بر سطح ماست سل‌ها متصل می‌شوند و مسیرهای پیام‌رسانی‌ای را آغاز می‌کنند که موجب القای تخلیه سریع گرانول‌ها می‌شوند. نوروپپتیدها (مثل ماده P) و سیتوکین‌ها (IL-1، IL-8) نیز ممکن است باعث رهاسازی هیستامین بشوند.

هیستامین باعث گشاد شدن شریانچه‌ها و افزایش نفوذپذیری وریدچه‌ها می‌شود. همان‌طور که پیش از این شرح داده شد، هیستامین با ایجاد شکاف‌هایی بین سلول‌های اندوتلیومی وریدچه‌های پس‌مویرگی، واسطه اصلی مرحله فوری و موقت نفوذپذیری افزایش یافته عروقی به حساب می‌آید. هیستامین اثرات عروقی (وازواکتیو) خود را اساساً از طریق اتصال به گیرنده‌هایی به نام گیرنده‌های  $H_1$  اعمال می‌کند که بر روی سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک قرار دارند. داروهای آنتی‌هیستامین که معمولاً برای درمان برخی واکنش‌های التهابی همانند آلرژی‌ها به کار برده می‌شوند، آنتاگونیست‌های گیرنده  $H_1$  هستند که به گیرنده متصل شده و آن را مسدود می‌کنند. هیستامین‌ها موجب انقباض عضلات صاف نیز می‌شوند، اما لکوترین‌ها که بعداً شرح داده می‌شوند، قوی‌تر هستند و مسئول ایجاد اسپاسم عضلات برونکیال مثلاً در آسم هستند.

سروتونین (۵- هیدروکسی‌تریپتامین) یک واسطه از پیش ساخته شده مؤثر بر عروق است که در پلاکت‌ها و برخی سلول‌های نورواندوکرین مثلاً در دستگاه گوارش، و در ماست سل‌های چوندگان و نه انسان یافت می‌شود. عملکرد اولیه آن به عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی در دستگاه گوارش است. سروتونین نقش منقبض‌کننده عروقی نیز دارد اما اهمیت این نقش در التهاب ناشناخته است.

#### متابولیت‌های اسید آراشیدونیک

پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها که واسطه‌هایی لیپیدی هستند از اسید آراشیدونیک حاصل می‌شوند که در فسفولیپیدهای غشایی وجود دارد، و در جریان التهاب حاد واکنش‌های عروقی و سلولی را تحریک می‌کنند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب اشباع نشده



شکل ۳-۹ تولید متابولیت‌های اسید آراشیدونیک و نقش آنها در التهاب. آنزیم‌های آنزیم‌ها و گیرنده‌هایی که از نظر بالینی سودمند هستند با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند. از آنجایی که آنزیم‌های گیرنده لکوترین تمام عملکردهای لکوترین‌ها را مهار می‌کنند، همان‌طور که در این جا نشان داده شده است در طب بالینی برای درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرد.  $COX-1$ ،  $COX-2$ ، سیکلوکسیژناز ۱ و ۲؛  $HETE$  هیدروکسی ایکوزاترانوئیک اسید؛  $HPETE$  هیدروپراکسی ایکوزاترانوئیک اسید.

چرب ۲۰ کربنه مشتق می‌شوند و ایکوزا در یونانی یعنی ۲۰، توسط دو گروه اصلی از آنزیم‌ها سنتز می‌شوند: سیکلوکسیژنازها (که پروستاگلاندین‌ها را تولید می‌کنند) و لیپواکسیژنازها (که لکوترین‌ها و لیپوکسین‌ها را تولید می‌کنند) (شکل ۳-۹). ایکوزانوئیدها به گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G متصل می‌شوند؛ این گیرنده‌ها بر روی انواع بسیاری از سلول‌ها وجود دارند و می‌توانند تقریباً هر مرحله‌ای از التهاب را میانجی‌گری کنند (جدول ۳-۶).

۲۰ کربنه است که از منابع غذایی یا از تبدیل اسید چرب ضروری اسید لینولئیک به دست می‌آید. بیشتر اسید آراشیدونیک سلولی استریفیه شده و به داخل فسفولیپیدهای غشایی وارد می‌شوند. محرک‌های مکانیکی، شیمیایی و فیزیکی یا سایر واسطه‌ها (مثل  $C5a$ ) با فعال کردن فسفولیپازهای سلولی و به ویژه فسفولیپاز ۲، موجب رهاسازی اسید آراشیدونیک از غشاها می‌شوند. اسید آراشیدونیک به محض رهایی از غشا به سرعت به واسطه‌های فعال زیستی بدل می‌شود. این واسطه‌ها که ایکوزانوئیدها نیز نامیده می‌شوند (به این دلیل که از اسیدهای

**جدول ۳-۶** عملکردهای اصلی متابولیت‌های اسید آراشیدونیک در التهاب

عملکرد	ایکوزانوئید
اتساع عروقی	پروستاگلاندین‌ها $PGI_2$ (پروستاگلین)، $PGE_1$ ، $PGE_2$ ، $PGD_2$
انقباض عروقی	ترومبوکسان $A_2$ ، لکوترین‌های $E_4$ ، $D_4$ ، $C_4$
افزایش نفوذپذیری عروقی	لکوترین‌های $E_4$ ، $D_4$ ، $C_4$
کمو تاکسی، چسبندگی لکوسیت	لکوترین $B_4$
انقباض عضله صاف	پروستاگلاندین‌های $PGC_4$ ، $PGE_4$ ، $PGD_4$

### پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها (PGs) به وسیله ماست سل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، و بسیاری دیگر از انواع سلول‌ها تولید می‌شوند و در واکنش‌های عروقی و سیستمیک التهاب دخیل هستند. پروستاگلاندین‌ها در اثر عملکرد دو سیکلو اکسیژناز به نام‌های COX-1 و COX-2 تولید می‌شوند. COX-1 در پاسخ به محرک‌های التهابی تولید می‌شود و در بسیاری از بافت‌ها نیز بیان می‌شود؛ جایی که ممکن است عملکردی هومئوستاتیک از خود نشان دهد (مثلاً ایجاد تعادل مایعات و الکترولیت‌ها در کلیه‌ها، حفاظت سلولی در دستگاه گوارش). در مقابل، COX-2 به وسیله محرک التهابی القا می‌شود و به این ترتیب پروستاگلاندین‌هایی را تولید می‌کند که در واکنش‌های التهابی دخیل هستند، اما در بیشتر بافت‌های طبیعی یا حضور ندارد یا به میزان اندکی یافت می‌شود.

پروستاگلاندین‌ها بر اساس ویژگی‌های ساختاری شان نامگذاری می‌شوند و با یک حرف الفبا (مثل  $PGE$ ،  $PGD$ ،  $PGF$ ،  $PGG$  و  $PGH$ ) و یک زیر نویس عددی (مثلاً ۲، ۱) که نشان‌دهنده تعداد پیوندهای دو گانه موجود در ترکیب است، رمزگذاری می‌شوند. مهمترین پروستاگلاندین‌ها در التهاب عبارتند از:  $PGE_2$ ،  $PGD_2$ ،  $PGF_{2\alpha}$ ،  $PGI_2$  (پروستاگلین)، و  $TXA_2$  (ترومبوکسان  $A_2$ )؛ هر یک از اینها به دنبال اثر یک آنزیم اختصاصی بر روی یک ماده حد واسط در مسیر، تولید می‌شوند. برخی از این آنزیم‌ها توزیع بافتی و عملکرد محدودی دارند.

•  $PGD_2$  پروستاگلاندین اصلی تولید شده توسط ماست سل‌ها است؛  $PGD_2$  همراه با  $PGE_2$  (که توزیع وسیع‌تری دارد) اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری وریدچه‌های پس‌مویرگی می‌شود و به این ترتیب باعث تشکیل اکزودا و ادم متعاقب آن می‌شوند.  $PGD_2$  یک ماده جاذب شیمیایی

برای نوتروفیل‌ها نیز محسوب می‌شود.

- پلاکت‌ها حاوی آنزیم ترومبوکسان سنتاز هستند که مسئول سنتز  $TXA_2$  می‌باشد؛  $TXA_2$  ایکوزانید اصلی پلاکتی است.
- در مقابل، اندوتلیوم عروقی حاوی پروستاگلین سنتاز است که مسئول تشکیل پروستاگلین  $(PGI_2)$  و محصول نهایی پایدار آن یعنی  $PGF_{1\alpha}$  می‌باشد. پروستاگلین یک گشادکننده عروقی و مهارکننده قوی تجمع پلاکتی است و به این ترتیب مانع شکل‌گیری لخته (ترومبوز) بر روی سلول‌های اندوتلیال طبیعی می‌شود. در ترومبوز شریان کرونری و مغزی، عدم تعادلی بین ترومبوکسان و پروستاگلین بروز پیدا می‌کند (فصل ۴).
- پروستاگلاندین‌ها علاوه بر اثرات موضعی شان در پاتوژنز دو تظاهر سیستمیک و شایع التهاب یعنی درد و تب نیز دخیل هستند.  $PGE_2$  پوست را نسبت به محرک‌های دردناک بیش از حد حساس می‌کند و در جریان عفونت‌ها باعث ایجاد تب می‌شود (در ادامه شرح داده شده است).

### لکوترین‌ها

لکوترین‌ها در اثر عملکرد لیپواکسیژناز در لکوسیت‌ها و ماست سل‌ها تولید می‌شوند و در واکنش‌های عروقی و عضله صاف و فراخوانی لکوسیت‌ها دخیل هستند. سنتز لکوترین‌ها چند مرحله‌ای است و مرحله اول آن تولید لکوترین  $A_4$  ( $LTA_4$ ) است که آن نیز به نوبه خود به  $LTB_4$  یا  $LTC_4$  تبدیل می‌گردد.  $LTB_4$  به وسیله نوتروفیل‌ها و برخی ماکروفاژها تولید می‌شود و یک ماده کمو تکتیک و فعال‌کننده پر قدرت نوتروفیل‌ها است که باعث تجمع و به هم چسبیدن سلول‌ها به اندوتلیوم وریدچه‌ها، تولید ROS، و رهایی آنزیم‌های لیزوزومی می‌شود. لکوترین  $LTC_4$  که حاوی سیستینیل است و متابولیت‌های آن یعنی  $LTD_4$  و  $LTE_4$  اساساً در ماست سل‌ها تولید می‌شوند و موجب انقباض عروقی شدید، برونکواسپاسم (در آسم مهم است) و نفوذپذیری افزایش یافته وریدچه‌ها می‌گردد.

### لیپوکسین‌ها

لیپوکسین‌ها نیز طی مسیر لیپواکسیژناز از اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند اما برخلاف پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها، لیپوکسین‌ها با مهار فراخوانی لکوسیت‌ها، التهاب را سرکوب می‌کنند. لیپوکسین‌ها کمو تاکسی و چسبندن نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم را مهار می‌کنند. هم چنین از آنجایی که برای بیوسنتز ترانس سلولار این واسطه‌ها به دو جمعیت سلولی نیاز است، این واسطه‌ها غیر معمول به نظر می‌رسند. لکوسیت‌ها و به ویژه نوتروفیل‌ها در جریان سنتز لیپوکسین‌ها ترکیبات حد واسطی

تولید می‌کنند که این ترکیبات در اثر برهم‌کنش پلاکت‌ها با لکوسیت‌ها به لیپوکسین‌ها تبدیل می‌گردند.

### داروهای مهارکننده پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها

اهمیت ایکوزانوئیدها در التهاب باعث شکل‌گیری تلاش‌هایی در جهت ساخت داروهایی شد که تولید یا عملکرد آنها را مهار کنند و از این طریق باعث سرکوب التهاب بشوند. این داروهای ضد التهاب عبارتند از:

- **مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز** شامل آسپرین و سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) مثل ایبوپروفن می‌باشند این داروها هم COX-1 و هم COX-2 را مهار می‌کنند و به این ترتیب تمام سنتز پروستاگلاندین‌ها را متوقف می‌کنند (از این رو در درمان تب و درد کاربرد دارند)؛ آسپرین این کار را از طریق مهار غیر قابل برگشت سیکلواکسیژنازها انجام می‌دهد. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 گروه جدیدی از این داروها هستند که در متوقف کردن COX-2 نسبت به COX-1 ۲۰۰ تا ۳۰۰ بار قوی‌تر عمل می‌کنند. تمایل فراوانی وجود دارد که COX-2 هدف درمانی باشد چرا که احتمال می‌رود COX-1 مسئول تولید پروستاگلاندین‌هایی است که هم در التهاب و هم در عملکردهای فیزیولوژیک همچون محافظت از سلول‌های اپی‌تلیال معده در مقابل آسیب ناشی از اسید دخیل هستند، درحالی که COX-2 پروستاگلاندین‌هایی را تولید می‌کند که تنها در التهاب نقش دارند. در صورت درست بودن این عقیده مهارکننده‌های انتخابی COX-2 باید دارای اثرات ضد التهابی باشند بدون اینکه مسمومیت‌های ناشی از مهارکننده‌های غیر انتخابی مثل زخم معده را به دنبال داشته باشند. با این حال این جداسازی‌ها مطلق نیستند، به طوری که به نظر می‌رسد COX-2 نقش مختصری از هومئوستاز طبیعی نیز بازی می‌کند. علاوه بر این ممکن است مهارکننده‌های انتخابی COX-2 خطر بروز وقایع قلبی - عروقی و مغزی - عروقی را افزایش دهند، احتمالاً به این خاطر که تولید پروستاگلین (PGI<sub>2</sub>) توسط سلول‌های اندوتلیال را دچار اختلال می‌کنند (PGI<sub>2</sub> از بروز ترومبوز جلوگیری می‌کند) در حالی که تولید TXA<sub>2</sub> توسط پلاکت‌ها با واسطه COX-1 دست نخورده باقی می‌ماند (TXA<sub>2</sub>) موجب تجمع پلاکتی می‌شود). بنابراین ممکن است مهار انتخابی COX-2 موجب برهم خوردن تعادل به سود ترومبوز عروقی بشود؛ به خصوص در صورت همراهی با سایر عوامل افزایش‌دهنده خطر ترومبوز. با همه این تفاسیر این داروها در افرادی استفاده می‌شوند که فاقد عوامل خطر

بیماری‌های قلبی - عروقی باشند و سود داروها بیش از خطراتشان باشد.

- **مهارکننده‌های لیپواکسیژناز**. ۵- لیپواکسیژناز توسط NSAIDها تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و مهارکننده‌های جدید بسیاری برای این مسیر آنزیمی توسعه یافته‌اند. داروهای مهارکننده تولید لکوترین (مثل زیلوتن<sup>۱</sup>) در درمان آسم سودمند هستند.
- **کورتیکواستروئیدها** طیف وسیعی از عوامل ضد التهابی هستند که رونویسی ژن‌های کدکننده COX-2، فسفولیپاز ۲، سیتوکین‌های پیش‌التهابی (مثل IL-1 و TNF)، و iNOS را کاهش می‌دهند.
- **آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین** گیرنده‌های لکوترین را مسدود می‌کنند و مانع عملکرد لکوترین‌ها می‌شوند. این داروها (مثل مونته‌لوکاست<sup>۲</sup>) در درمان آسم کاربرد دارند.

### سیتوکین‌ها و کموکین‌ها

سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها (به خصوص لنفوسیت‌های فعال شده، ماکروفاژها، و سلول‌های دندریتیک، و همچنین سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال و بافت همبند) ترشح می‌شوند و واکنش‌های ایمنی و التهابی را میانجی‌گری و تنظیم می‌کنند. طبق قرار داد عوامل رشدی که بر روی سلول‌های اپی‌تلیومی و مزانشیمی عمل می‌کنند تحت عنوان سیتوکین‌ها طبقه بندی نمی‌شوند. خصوصیات و عملکردهای کلی سیتوکین‌ها در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفته‌اند. در این جا مروری بر سیتوکین‌های دخیل در التهاب حاد خواهیم داشت (جدول ۷-۳).

### عامل نگروز تومور<sup>۳</sup> و اینترلوکین ۱-ا

TNF و IL-1 به پیش راندن چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و مهاجرتشان از خلال رگ‌ها، نقش‌هایی حیاتی در فراخوانی لکوسیت‌ها ایفا می‌کنند. ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های دندریتیک تولیدکننده‌های اصلی این سیتوکین‌ها هستند؛ همچنین TNF توسط لنفوسیت‌های T و ماست سل‌ها نیز تولید می‌شود و برخی سلول‌های اپی‌تلیال هم IL-1 را تولید می‌کنند. محصولات میکروبی، اجسام خارجی، سلول‌های نکروتیک، و طیفی از سایر محرک‌های التهابی می‌توانند ترشح TNF و IL-1 را تحریک کنند. تولید TNF به وسیله پیام‌هایی القا می‌شود که از این طریق TLRها و سایر حسگرهای میکروبی عمل می‌کنند؛

1-zileuton

2-Montelukast

3- tumor necrosis factor

جدول ۳-۷ سیتوکین‌های دخیل در التهاب

سیتوکین	منابع اصلی	عملکردهای اصلی در التهاب
<b>در التهاب حاد</b>		
TNF	ماکروفاژها، ماست سل‌ها، لنفوسیت‌های T	بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال و ترشح سایر سیتوکین‌ها را تحریک می‌کند؛ اثرات سیستمیک
IL-1	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، برخی از سلول‌های اپی‌تلیال	مشابه TNF؛ نقش پررنگ‌تری در تب دارد
IL-6	ماکروفاژها، سایر سلول‌ها	اثرات سیستمیک (پاسخ فاز حاد)
کموکین‌ها	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌های T، ماست سل‌ها، سایر انواع سلول‌ها	فراخواندن لکوسیت‌ها به محل‌های التهاب؛ مهاجرت سلول‌ها در بافت‌های طبیعی
IL-17	لنفوسیت‌های T	فراخواندن نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها
<b>در التهاب مزمن</b>		
IL-12	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها	افزایش تولید IFN- $\gamma$
IFN- $\gamma$	لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK	فعال‌سازی ماکروفاژها (افزایش توانایی کشتن میکروب‌ها و سلول‌های توموری)
IL-17	لنفوسیت‌های T	فراخواندن نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها

مهم‌ترین سیتوکین‌های دخیل در واکنش‌های التهابی فهرست شده‌اند. بسیاری دیگر از سیتوکین‌ها ممکن است نقش‌های کم‌رنگ‌تری در التهاب بازی کنند. هم‌پوشانی قابل توجهی نیز بین سیتوکین‌های دخیل در التهاب حاد و مزمن وجود دارد. به‌طور مشخص تمام سیتوکین‌های فهرست شده در زیر عنوان التهاب حاد ممکن است در واکنش‌های التهابی مزمن نیز نقش داشته باشند.

IFN- $\gamma$  اینترفرون گاما؛ IL-1 اینترلوکین -1؛ NK، کشته‌ذاتی؛ TNF، عامل نکروز تومور.

سایر سلول‌های مزانشیمی را تحریک می‌نماید. IL-1 و IL-6 نیز تولید زیر مجموعه‌ای از سلول‌های T کمکی CD4+ را که سلول‌های T<sub>H</sub>17 نامیده می‌شوند را تحریک می‌کنند (در ادامه و در فصل ۵ شرح داده شده است).

- پاسخ سیستمیک مرحله حاد. IL-1 و TNF (همانند IL-6) پاسخ‌های سیستمیک مرحله حاد مرتبط با عفونت و التهاب از جمله تب را القا می‌کنند (در ادامه فصل توضیح داده شده است). آنها همچنین در پاتوژنز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک<sup>۲</sup> (SIRS) نیز دخیل هستند؛ این سندرم در اثر عفونت باکتریایی منتشر (سپسیس) و سایر شرایط مخاطره‌آمیز ایجاد می‌شود و در ادامه شرح داده خواهد شد.
- TNF با تقویت کاتابولیسم لیپید و پروتئین و کاهش اشتها تعادل انرژی را تنظیم می‌کند. بنابراین تولید مداوم TNF منجر به کاشکسی می‌شود؛ کاشکسی وضعیتی پاتولوژیک است که با کاهش وزن، آتروفی عضلانی، و آنورکسی مشخص می‌شود و با برخی عفونت‌های مزمن و سرطان‌ها در ارتباط است.

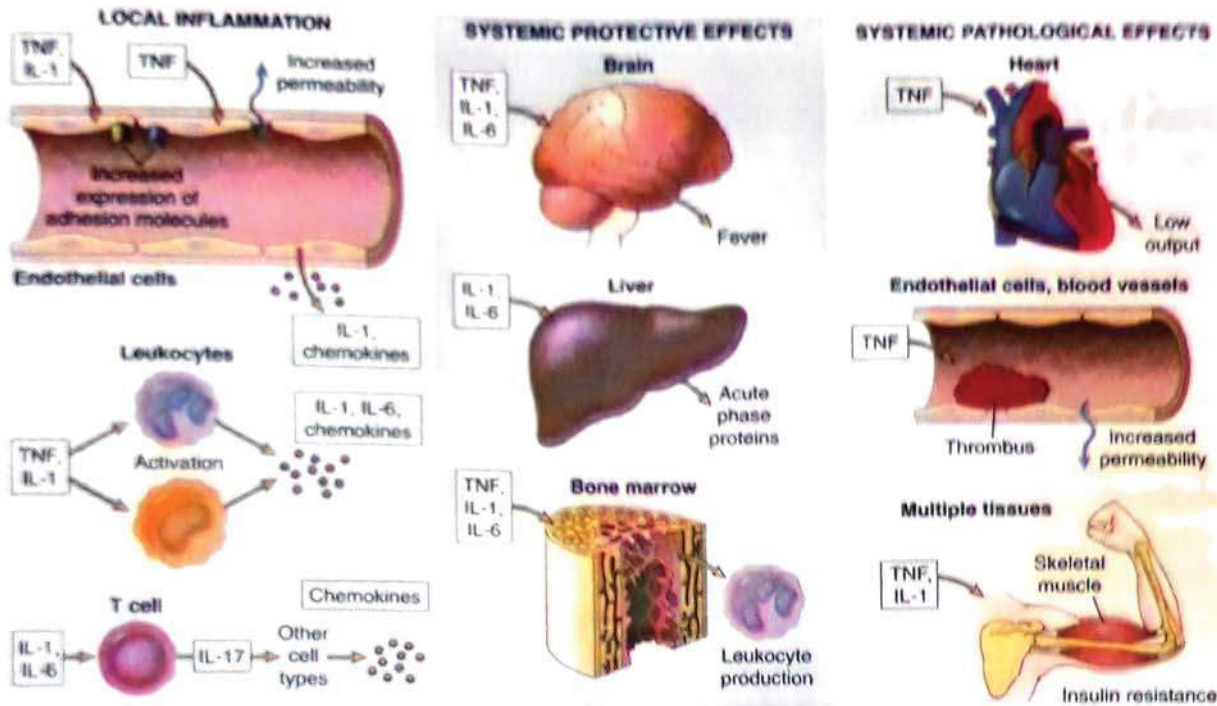
سنتز IL-1 نیز به وسیله همان پیام‌ها تحریک می‌شود اما تولید شکل فعال این سیتوکین از نظر زیست‌شناسی به اینفلامازوم وابسته است (همانطور که پیش‌تر شرح داده شد).

عملکردهای TNF و IL-1 در ارتباط با واکنش‌های موضعی و سیستمیک التهاب هستند (شکل ۳-۱۰). مهم‌ترین نقش‌های این سیتوکین‌ها در التهاب عبارتند از:

- فعال‌سازی اندوتلیومی<sup>۱</sup>.** TNF و IL-1 هر دو بر روی اندوتلیوم اثر می‌گذارند تا طیفی از تغییرات را به وجود بیاورند که در مجموع فعال‌سازی اندوتلیومی نامیده می‌شوند. این تغییرات عبارتند از: افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتلیومی (بیشتتر-E و P- سلکتین‌ها و لیگاند‌های اینتگرین‌های لکوسیتی)؛ افزایش تولید واسطه‌های گوناگون از جمله سایر سیتوکین‌ها و کموکین‌ها و ایکوزانوئیدها؛ و افزایش فعالیت پیش‌انقادی اندوتلیوم.
- فعال‌سازی لکوسیت‌ها و سایر سلول‌ها.** TNF پاسخ نوتروفیل‌ها به سایر محرک‌ها مانند اندوتوکسین‌های باکتریایی را تقویت می‌کند و فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تحریک می‌نماید. IL-1 فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کند تا کلاژن سنتز کنند و تکثیر سلول‌های سینه‌ویال و

1-endothelial activation

2- systemic inflammatory response syndrome



شکل ۱۰-۳ نقش‌های اصلی سیتوکین‌ها در التهاب حاد. *PDGF* عامل رشد مشتق از پلاکت؛ *PGE* پروستاگلاندین؛ *PGI<sub>2</sub>* پروستاگلاندین ۱.

که دو سیستم نخست از چهار سیستم حفاظت شده را از هم جدا می‌کند. این کموکین‌ها اساساً روی نوتروفیل‌ها عمل می‌کنند. IL-8 (که اینک CXCL8 نامیده می‌شود) نمونه تیپیک این گروه است. IL-8 توسط ماکروفاژهای فعال شده، سلول‌های اندوتلیال، و انواع دیگر سلول‌ها ترشح می‌شود و موجب فعال شدن و کموتاکسی نوتروفیل‌ها می‌گردد؛ همچنین اثرات محدودی بر مونوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها دارد. محصولات میکروبی و سیتوکین‌ها به خصوص IL-1 و TNF مهم‌ترین القاکننده‌های آن هستند.

کموکین‌های C-C دوریسه سیستم حفاظت شده نخست را در کنار هم دارند. کموکین‌های C-C عبارتند از: پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت (MCP-1، CCL2)، ائوتاکسین<sup>۱</sup> (CCL11)، و پروتئین التهابی ماکروفاژ 1a (MCI-1a، CCL3). این کموکین‌ها اساساً به عنوان جاذب‌های شیمیایی برای مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، و لنفوسیت‌ها عمل می‌کنند. اگر چه بیشتر کموکین‌های این گروه عملکردهایی هم پوشان دارند، ائوتاکسین به طور انتخابی ائوزینوفیل‌ها را فرامی‌خواند.

کموکین‌های C فاقد نخستین و سومین سیستم‌ها از چهار سیستم حفاظت شده هستند. کموکین‌های C (مثل

همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، آنتاگونیست‌های TNF تأثیر چشمگیری در درمان بیماری‌های التهابی مزمن دارند؛ به‌خصوص در آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، و برخی انواع بیماری‌های التهابی روده. یک عارضه این درمان افزایش حساسیت نسبت به عفونت‌های میکروبی است که در نتیجه کاهش توانایی ماکروفاژها در کشتن میکروب‌های درون سلولی بروز پیدا می‌کند. اگر چه بسیاری از نقش‌های TNF و IL-1 با یکدیگر هم پوشانی دارند، اما آنتاگونیست‌های IL-1 به اندازه آنتاگونیست‌های TNF مؤثر نیستند و دلایل این امر هنوز مشخص نشده است. همچنین مسدودکردن هر کدام از این سیتوکین‌ها بر نتیجه سپسیس اثر ندارد؛ شاید به این خاطر که سایر سیتوکین‌ها در این پاسخ التهابی سیستمیک شدید دخیل هستند.

### کموکین‌ها

- کموکین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های کوچک (۱۰-۸ kD) هستند که اساساً به عنوان مواد جاذب شیمیایی برای انواع خاصی از لکوسیت‌ها عمل می‌کنند. تاکنون در حدود ۴۰ کموکین مختلف و ۲۰ گیرنده مختلف برای کموکین‌ها شناسایی شده‌اند. کموکین‌ها بر طبق آرایش ریشه‌های سیستمین (C) در پروتئین‌ها در چهار گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند:
- کموکین‌های C-C دارای یک ریشه اسید آمینه‌ای هستند

لنفوتاکتین، XCL1) نسبتاً برای لنفوسیت‌ها اختصاصی‌اند.

• کموکین‌های  $CX_3C$  بین دو سیستمین نخست، سه ریشه اسید آمینه‌ای دارند. تنها عضو شناخته شده این گروه فراکتالکین<sup>۱</sup> ( $CX_3CL1$ ) است. این کموکین به دو شکل وجود دارد: (۱) یک پروتئین متصل به سطح سلول که توسط سیتوکین‌های التهابی پیش برنده چسبیدن قوی مونوسیت‌ها و سلول‌های T، بر سطح سلول‌های اندوتلیال القا می‌شود و (۲) به شکل محلول مشتق از پروتئولیز پروتئین متصل بر غشا که برای همان سلول‌ها فعالیت جذب‌کنندگی شیمیایی بالایی دارد.

فعالیت‌های کموکین‌ها با واسطه اتصالشان به گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G که هفت بار عرض غشا را طی می‌کنند انجام می‌شوند. این گیرنده‌ها معمولاً دارای هم پوشانی در اختصاصی بودن لیگاند دارند و به‌طور کلی لکوسیت‌ها گیرنده‌های متعددی بیان می‌کنند. همان‌طور که در فصل ۵ بحث شده است، برخی از گیرنده‌های کموکینی ( $CCR5$ ,  $CXCR4$ ) به عنوان گیرنده کمکی برای یک گلیکوپروتئین کپسول ویروسی و ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) که عامل AIDS است عمل می‌کنند و به این ترتیب در فرآیند اتصال و ورود ویروس به درون سلول‌ها دخیل هستند.

کموکین‌ها به پروتئولیکانها متصل می‌شوند و با غلظت‌های بالا در سطح سلول‌های اندوتلیال و درون ماتریکس خارج سلولی نمایان می‌شوند. کموکین‌ها دو عملکرد اساسی دارند:

• التهاب حاد. بیشتر کموکین‌ها با اثر گذاشتن بر روی لکوسیت‌ها و افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌ها موجب تحریک چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شوند و همچنین در نقش مواد جاذب شیمیایی ظاهر می‌شوند و به این صورت لکوسیت‌ها را سمت محل‌های عفونت یا آسیب بافتی هدایت می‌کنند. به این دلیل که جنبه‌هایی از واکنش التهابی را میانجی‌گری می‌کنند گاهی وقت‌ها کموکین‌های التهابی نامیده می‌شوند. تولید آنها به وسیله میکروب‌ها و سایر محرک‌ها القا می‌شود.

• حفظ ساختار بافت. برخی از کموکین‌ها توسط سلول‌های استرومایی بافت‌ها همواره تولید می‌شوند و گاهی وقت‌ها کموکین‌های هومئوستاتیک نامیده می‌شوند. این کموکین‌ها انواع گوناگون سلول‌ها را در مناطق مختلف آناتومیک بافت‌ها سازمان‌دهی می‌کنند؛ مثلاً سازمان‌دهی لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزایی از طحال و گروه‌های لنفی (فصل ۵).

اگر چه نقش کموکین‌ها در التهاب به خوبی شناخته شده است اما ثابت گردیده است که یافتن آنتی‌گونیست‌هایی برای کموکین‌ها جهت سرکوب التهاب کار دشواری است، شاید به این خاطر که این پروتئین‌ها تنوع عملکردی زیادی دارند.

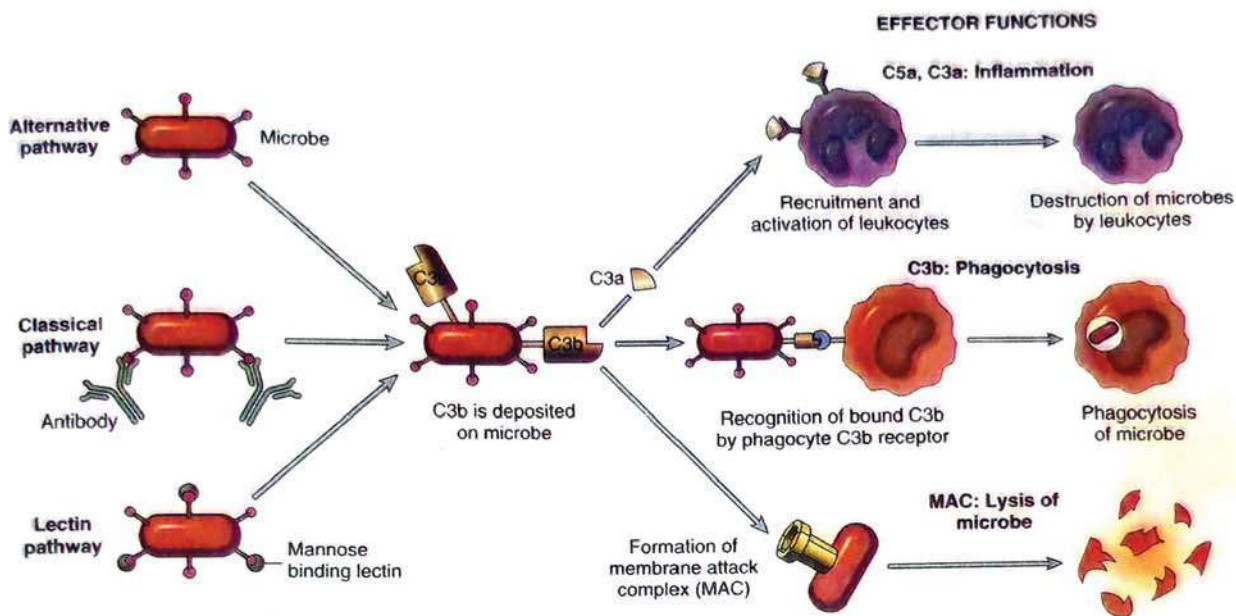
### سایر سیتوکین‌های دخیل در التهاب حاد

فهرست سیتوکین‌های دخیل در التهاب بسیار عظیم است و پی در پی در حال بیشتر شدن است. علاوه بر مواردی که پیش‌تر شرح داده شدند، دو مورد که بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند عبارتند از: IL-6 که توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌ها تولید می‌شود و در واکنش‌های موضعی و سیستمیک دخیل است و IL-17 که اساساً توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شود و موجب تقویت فراخوانی نوتروفیل‌ها می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده IL-6 در درمان آرتریت روماتوئید به کار برده می‌شوند و آنتاگونیست‌های IL-17 در درمان پسوریازیس و سایر بیماری‌های التهابی بسیار مؤثر هستند. اینترفرون‌های نوع I که عملکرد طبیعی‌شان جلوگیری از همانندسازی ویروسی است، در برخی از تظاهرات سیستمیک التهاب نقش دارند. سیتوکین‌ها نقش‌هایی کلیدی در التهاب مزمن نیز ایفا می‌کنند؛ این موارد در ادامه این فصل بررسی خواهند شد.

### سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان مجموعه‌ای از پروتئین‌های محلول و گیرنده‌های غشایی آنها است که بیشتر در دفاع میزبان در مقابل میکروب‌ها و واکنش‌های التهابی پاتولوژیک ایفای نقش می‌کنند. بیش از ۲۰ پروتئین کمپلمان شناخته شده‌اند که برخی از آنها از C1 تا C9 شماره‌گذاری شده‌اند. این پروتئین‌ها هم در ایمنی ذاتی و هم در ایمنی اکتسابی برای دفاع در مقابل پاتوژن‌های میکروبی نقش ایفا می‌کنند. در فرآیند فعال‌سازی کمپلمان، چندین محصول از شکسته شدن پروتئین‌های کمپلمان تولید می‌شوند که موجب افزایش نفوذپذیری عروقی، کموتاکسی، و آپسونیزاسیون می‌گردند. فعال‌سازی و عملکردهای کمپلمان در شکل ۱۱-۳ به‌طور خلاصه نشان داده شده است.

پروتئین‌های کمپلمان در پلازما به شکل غیرفعال خود حضور دارند و بسیاری از آنها فعال می‌شوند تا به آنزیم‌هایی پروتئولیتیک تبدیل گردند که سایر پروتئین‌های کمپلمان را تجربه می‌کنند؛ به این ترتیب یک آبشار آنزیمی شکل می‌گیرد که توانایی تقویتی فوق‌العاده‌ای دارد. مرحله حیاتی در فعال‌سازی کمپلمان پروتئولیز سومین (و فراوان‌ترین) جزء یعنی C3 است.



شکل ۱۱-۳ فعال سازی و وظایف سیستم کمپلمان. فعال شدن کمپلمان توسط مسیرهای مختلف منجر به شکستن C3 می شود. وظایف سیستم کمپلمان توسط محصولات حاصل از شکستن C3 و سایر پروتئین های کمپلمان و توسط کمپلکس حمله به غشا (MAC) میانجی گری می شود.

می کند که در عرض ۲ تا ۳ دقیقه میلیون ها مولکول C3b می توانند بر سطح یک میکروب رسوب کنند!

- سیستم کمپلمان سه عملکرد اصلی دارد (شکل ۱۱-۳):
- التهاب. C5a، و به میزان کمتری C4a و C3a محصولات به دست آمده از شکستن اجزای مربوطه کمپلمان هستند که رهاسازی هیستامین از ماست سل ها را تحریک می کنند و به این ترتیب نفوذپذیری عروقی را افزایش داده و موجب اتساع عروقی می گردند. این اجزای کمپلمان آنفیلاتوکسین<sup>۵</sup> نامیده می شوند چرا که اثراتی مشابه آن دسته از واسطه های ماست سل ها دارند که در واکنشی به نام آنفیلاکسی دخیل می باشند (فصل ۵). همچنین C5a یک ماده جاذب شیمیایی برای نوتروفیل ها، مونوسیت ها، ائوزینوفیل ها، و بازوفیل ها به حساب می آید. به علاوه C5a مسیر لیپوآکسیژناز متابولیسم اسید آراشیدونیک را در نوتروفیل ها و مونوسیت ها فعال می کند و به این ترتیب موجب رهاسازی واسطه های التهابی بیشتری می گردد.
- اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. هنگامی که C3b و محصول شکستن آن یعنی iC3b (C3b غیر فعال) به یک دیواره

برش C3 به یکی از این سه شکل می تواند رخ دهد:

- مسیر کلاسیک<sup>۱</sup> که با تثبیت C1 به آنتی بادی (IgM یا IgG) متصل به آنتی ژن آغاز می شود.
- مسیر جایگزین<sup>۲</sup> که به وسیله مولکول های سطحی میکروبی (مثل اندوتوکسین یا LPS)، پلی ساکاریدهای کمپلکس، و سایر مواد در غیاب آنتی بادی آغاز می شود.
- مسیر لکتین<sup>۳</sup> که در آن لکتین متصل به مانوز پلاسما به کربوهیدرات های موجود در سطح میکروب ها متصل می شود و مستقیماً C1 را فعال می سازد.

هر سه مسیر فعال سازی کمپلمان منجر به شکل گیری آنزیمی

به نام مبدل C3<sup>۴</sup> می شوند که C3 را به در قطعه با عملکردی جداگانه به نام های C3a و C3b می شکند. C3a رها می شود و C3b به صورت کووالانسی به سلول یا مولکولی که کمپلمان در آن جا فعال شده است می چسبد. سپس C3b بیشتری به قطعاتی که قبل تر تولید شده اند متصل می شود تا مبدل C5 را شکل دهند؛ این آنزیم C5 را می شکند تا C5a آزاد شود و C5b متصل به سطح سلول باقی بماند. C5b به اجزای بعدی (C6-C9) متصل می شوند و در نهایت موجب شکل گیری کمپلکس حمله به غشا (MAC) از مولکول های متعدد C9 تشکیل یافته است) می گردد. فعالیت آنزیمی پروتئین های کمپلمان چنان تقویت عظیمی ایجاد

1- classical pathway  
3- lectin pathway  
5- anaphylatoxin

2- alternative pathway  
4- C3 convertase

می‌شود (فصل ۱۲).

- سایر پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان با انجام پروتئولیز اجزای فعال کمپلمان را برش می‌دهند. به عنوان نمونه فاکتور H یک پروتئین پلاسمایی است که به عنوان یک عامل کمکی در پروتئولیز مبدل C3 نقش ایفا می‌کند؛ کمبود آن موجب فعالیت بیش از حد کمپلمان می‌شود. جهش‌های رخ داده در فاکتور H با یک بیماری کلیوی به نام سندرم همولیتیک اورمیک (فصل ۱۴) و نیز با نفوذپذیری افزایش‌یافته عروق شبکیه در دژنراسیون مرطوب ماکولای چشم مرتبط هستند.

سیستم کمپلمان به روش‌های مختلفی در ایجاد بیماری نقش دارد. فعال‌سازی کمپلمان به وسیله آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی رسوب یافته بر روی سلول‌ها و بافت‌های میزبان یک مکانیسم مهم در ایجاد آسیب سلولی و بافتی است (فصل ۵). کمبودهای ارثی پروتئین‌های کمپلمان حساسیت نسبت به عفونت‌ها را افزایش می‌دهند و همان طور که پیش از این ذکر شد، کمبودهای پروتئین‌های تنظیمی موجب طیفی از اختلالات می‌گردند.

#### سایر واسطه‌های التهاب

##### عامل فعال‌کننده پلاکت<sup>۲</sup>

PAF یک میانجی مشتق از فسفولیپید است که به عنوان عامل مسبب تجمع پلاکتی کشف شد ولی امروزه نقش‌های التهابی متعددی برای آن یافت شده است. طیف گوناگونی از سلول‌ها از جمله خود پلاکت‌ها، بازوفیل‌ها، ماست سل‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، و سلول‌های اندوتلیال می‌توانند PAF را بسازند. PAF علاوه بر تجمع پلاکتی موجب انقباض عروقی و انقباض برونش می‌شود و در غلظت‌های پایین، عروق را متسع و نفوذپذیری آنها را افزایش می‌دهد. به غیر از این عملکردهای ثابت شده، کارآزمایی‌های انجام شده بر روی آنتاگونیست‌های PAF در شرایط مختلف التهابی ناامیدکننده بوده‌اند.

#### مفولات انعقاد

مطالعاتی که بیش از ۵۰ سال پیش انجام گرفتند نشان دادند که مهار انعقاد، واکنش التهابی نسبت به برخی میکروب‌ها را کاهش می‌دهد؛ این یافته منجر به پیدایش این عقیده شد که انعقاد و

سلولی میکروبی ثابت شوند، در نقش اپسونین‌ها ظاهر می‌شوند و موجب به پیش رفتن فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژ می‌شوند؛ این سلول‌ها برای این قطعات کمپلمان گیرنده‌هایی در سطح خود دارند.

- **لیز سلول.** رسوب MAC بر روی سلول‌ها با ایجاد سوراخ‌هایی در غشای سلول، سلول را نسبت به آب و یون‌ها نفوذپذیر می‌کند و منجر به مرگ اسموتیک آنها می‌شود (لیز). این عملکرد کمپلمان برای کشتن میکروب‌هایی با دیواره سلولی نازک (مثل باکتری‌های نایسریا) بسیار حائز اهمیت است. از این رو نقص در اجزای انتهایی کمپلمان فرد را مستعد عفونت با گونه‌های مننگوکوک و گونوکوک نایسریا می‌کند. در بیماران مبتلا به نقص کمپلمان، این میکروب‌ها می‌توانند عفونت‌های منتشر شدیدی را ایجاد کنند.

#### فعال‌سازی کمپلمان به شدت توسط پروتئین‌های تنظیمی

مرتبط با سلول و موجود در گردش خون کنترل می‌شود. پروتئین‌های تنظیمی مختلف تولید قطعات فعال کمپلمان را مهار می‌کنند یا قطعات رسوب یافته بر سطح سلول‌ها را پاک‌سازی می‌کنند. این تنظیم‌کننده‌ها بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان بیان می‌شوند و به این ترتیب از آسیب دیدن بافت‌های سالم در محل‌های فعال‌سازی کمپلمان جلوگیری می‌کنند. هنگامی که مقادیر فراوانی از کمپلمان بر سطح سلول‌ها و بافت رسوب کند، پروتئین‌های تنظیمی (در ایفای نقششان) شکست می‌خورند؛ همانند آنچه در بیماری خود ایمنی رخ می‌دهد و افراد مبتلا آنتی‌بادی‌های تثبیت‌کننده کمپلمان را علیه آنتی‌ژن‌های سلول و بافت خودی تولید می‌کنند (فصل ۵). مهم‌ترین پروتئین‌های تنظیمی عبارتند از:

- **مهارکننده C1** فعال‌سازی C1 را متوقف می‌کند؛ C1 نخستین پروتئین در مسیر کلاسیک کمپلمان است. کمبود ارثی این مهارکننده علت بیماری آنژیوادم ارثی است.
- **عامل تسریع‌کننده فرسایش<sup>۱</sup>** (DAF) و CD59 دو پروتئین هستند که به وسیله یک لنگر گلیکوفسفاتیدیلی (GPI) به غشاهای پلاسمایی متصل می‌شوند. DAF از تشکیل مبدل‌های C3 جلوگیری می‌کند و CD59 شکل‌گیری MAC را مهار می‌کند. کمبود اکتسابی آنزیمی که لنگرهای GPI را تولید می‌کند منجر به کمبود این تنظیم‌کننده‌ها و فعال شدن بیش از حد کمپلمان و لیز گلبول‌های قرمز می‌شود؛ گلبول‌های قرمز نسبت به لیز سلولی با واسطه کمپلمان حساس هستند. این رویداد منجر به بروز بیماری‌ای به نام هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه<sup>۲</sup> (PNH)

1- decay accelerating factor

2- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

3- platelet-activating factor

جدول ۳-۸ نقش واسطه‌ها در واکنش‌های مختلف التهابی

واکنش التهابی	واسطه‌های اصلی
اتساع عروقی	هیستامین پروستاگلاندین‌ها
افزایش نفوذپذیری عروقی	هیستامین C3a و C5a (بازآزادسازی آمین‌های وازاکتیو از ماست سل‌ها و سایر سلول‌ها) لکوترین‌های C <sub>4</sub> ، D <sub>4</sub> و E <sub>4</sub>
کموکاسی، فراخوانی و فعال‌سازی لکوسیت	IL-1، TNF کموکین‌ها C3a و C5a لکوترین B <sub>4</sub>
تب	TNF، IL-1 پروستاگلاندین‌ها
درد	پروستاگلاندین‌ها برادی‌کینین
آسیب بافتی	آنزیم‌های لیزوزومی لکوسیت‌ها؛ گونه‌های واکنشگر اکسیژن

زمانی که لوئیس نقش هیستامین در التهاب را کشف کرد به نظر می‌رسید یک میانجی کافی است. امروزه ما در میان این واسطه‌ها غوطه‌ور شده‌ایم! در عین حال از میان این مجموعه بزرگ احتمالاً واسطه‌های اندکی بیش‌ترین اهمیت را در واکنش‌های التهابی حاد درون بدن دارا هستند و این موارد در جدول ۳-۸ خلاصه شده‌اند. این فهرست تا حدودی منطبق بر اثرات ضد التهابی مشاهده شده از آنتاگونیست‌های این مولکول‌ها است؛ این امر اهمیت زیست‌شناسی پایه را در طب بالینی نشان می‌دهد. فراوانی واسطه‌ها و عملکردهایشان ما را مطمئن می‌کند که این پاسخ حفاظتی استوار باقی می‌ماند و به راحتی از کار نمی‌افتد.

### خلاصه

#### عملکردهای واسطه‌های اصلی التهاب

- آمین‌های موثر بر عروق (وازاکتیو) به خصوص هیستامین؛ اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری عروق

1- protease-activated receptors

2- kallikrein

4- substance P

3- kininogen

5- neurokinin A

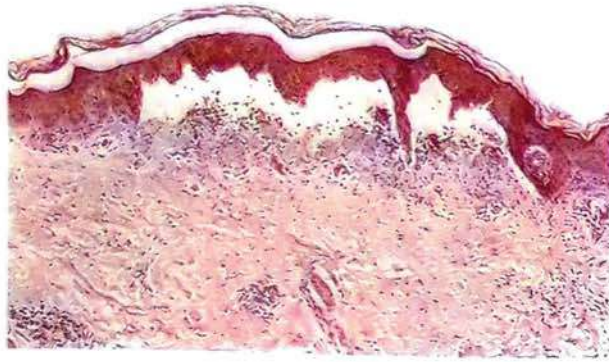
التهاب فرآیندهایی مرتبط به هم هستند. این دیدگاه با کشف گیرنده‌های فعال‌شونده توسط پروتاز<sup>۱</sup> (PARs) که به وسیله ترومبین (پروتنازی که برای تشکیل لخته فیبرینی، فیبرینوژن را می‌شکند) فعال می‌شوند، تقویت گشت. PARها بر روی لکوسیت‌ها بیان می‌شوند که مطرح‌کننده نقش آنها در التهاب است؛ اما شناخته‌شده‌ترین نقش آنها در پلاکت‌ها است، جایی که فعال شدن PAR توسط ترومبین (PAR به عنوان گیرنده ترومبین شناخته می‌شود) یک آغازکننده بالقوه تجمع پلاکتی در جریان فرایند شکل‌گیری لخته به حساب می‌آید (فصل ۴). در حقیقت تفکیک انعقاد و التهاب دشوار است، چرا که تقریباً تمام شکل‌های آسیب بافتی که منجر به انعقاد می‌شوند التهاب را نیز القا می‌کنند و التهاب تغییراتی را در سلول‌های اندوتلیال ایجاد می‌کند که احتمال انعقاد غیرطبیعی (ترومبوز، در فصل ۴ شرح داده شده) را افزایش می‌دهند. اینکه آیا محصولات انعقاد به خودی خود نقش چشمگیری در تحریک التهاب دارند یا خیر هنوز به خوبی مشخص نشده است.

### کینین‌ها

کینین‌ها پپتیدهایی وازواکتیو هستند که در اثر عملکرد پروتازهای ویژه به نام کالیکرین<sup>۲</sup> از پروتئین‌هایی پلاسمایی به نام کینینوژن<sup>۳</sup> مشتق می‌شوند. آنزیم کالیکرین یک پیش‌ساز گلیکوپروتئین موجود در پلازما به نام کینینوژن با وزن مولکولی بالا را می‌شکند و برادی‌کینین تولید می‌کند. برادی‌کینین نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد و موجب انقباض عضله صاف و اتساع عروق خونی، و بروز درد در صورت تزریق شدن به داخل پوست می‌شود. این اثرات مشابه اثرات هیستامین هستند. عملکرد برادی‌کینین کوتاه‌مدت است چرا که به سرعت توسط آنزیمی به نام کینیناز غیر فعال می‌شود. در برخی از اشکال واکنش‌های آلرژیک مثل آنافیلاکسی، برادی‌کینین به عنوان واسطه عمل می‌کند.

### نوروپپتیدها

نوروپپتیدها به وسیله اعصاب حسی و لکوسیت‌های مختلفی ترشح می‌شوند و ممکن است در آغاز و تنظیم پاسخ‌های التهابی نقش ایفا کنند. این پپتیدهای کوچک عبارتند از ماده P<sup>۴</sup> و نوروکینین A<sup>۵</sup> که در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی تولید می‌گردند. رشته‌های عصبی حاوی ماده P در ریه و دستگاه گوارش حضور پررنگی دارند. ماده P عملکردهای زیست‌شناختی بسیاری دارد از جمله انتقال پیام‌های درد، تنظیم فشار خون، تحریک ترشح هورمون به وسیله سلول‌های اندوکراین، و افزایش نفوذپذیری عروق.



شکل ۱۲-۳ التهاب سرزی. تصویر با بزرگنمایی کم از مقطع عرضی یک تاول پوستی که جدا شدن اپیدرم از درم را در اثر تجمع موضعی مایع سرز نشان می‌دهد.

خصوصی بر روی آنها سوار می‌شوند البته بسته به شدت واکنش، علت اختصاصی آن، و بافت یا محل به‌خصوص درگیر شده. اهمیت شناخت الگوهای کلی و میکروسکوپی التهاب در این است که این الگوها اغلب سرنخ‌هایی ارزشمند از علت زمینه‌ای در اختیار ما می‌گذارند.

### التهاب سرزی

التهاب سرز با آگزوداسیون مایعی که محتوای سلولی اندکی دارد مشخص می‌شود؛ این مایع به داخل فضاهایی وارد می‌شود که یا در اثر وارد آمدن آسیب به اپی‌تلیوم سطحی به وجود آمده‌اند و یا حفراتی از بدن هستند که پوشیده از پری‌توئن، پلور، یا پریکاردا می‌باشند. به‌طور معمول مایع موجود در التهاب سرز به‌وسیله ارگانیسم‌های مخرب عفونی نشده است و فاقد تعداد زیادی لکوسیت است (لکوسیت‌ها تمایل دارند التهاب چرکی ایجاد کنند که در ادامه شرح داده شده است). در حفره‌های بدن مایع ممکن است از پلاسما مشتق شود (در نتیجه نفوذپذیری افزایش یافته عروق) و یا ممکن است از ترشحات سلول‌های مزوتلیال سر چشمه بگیرد (در نتیجه آزرده‌گی موضعی)؛ تجمع مایع در این حفرات افیوژن نامیده می‌شود. (افیوژن‌های حاوی ترانسودا در شرایط غیرالتهابی نیز تشکیل می‌گردند مثلاً در کاهش برون‌ده خون در نارسایی قلبی، یا کاهش سطوح پروتئین پلاسما در برخی از بیماری‌های کلیه و کبد). تاول پوستی ایجاد شده در اثر سوختگی یا عفونت ویروسی نشان‌دهنده تجمع مایع سرز در داخل یا بلافاصله زیر اپیدرم آسیب‌دیده پوست است (شکل ۱۲-۳).

### التهاب فیبرینی

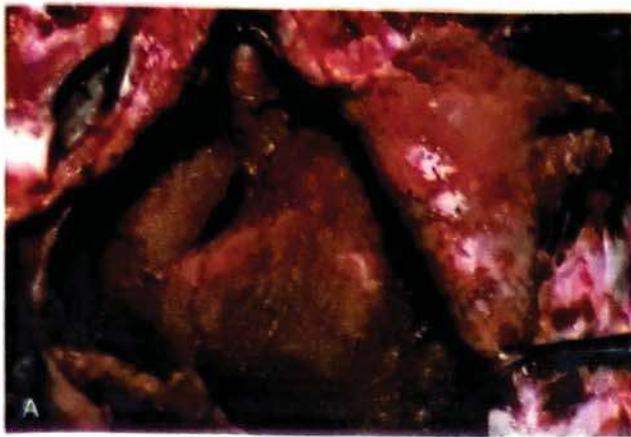
آگزودای فیبرینی زمانی تشکیل می‌شود که نشت عروقی زیاد باشد

- متابولیت‌های اسید آراشیدونیک (پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها): اشکال متعددی وجود دارند و در واکنش‌های عروقی، کموتاکسی لکوسیت‌ها، و سایر واکنش‌های التهابی دخیل هستند؛ به‌وسیله لیپوکسین‌ها آنتاگونیزه می‌شوند.
- سیتوکین‌ها: پروتئین‌هایی که به‌وسیله انواع بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شوند؛ معمولاً در دامنه کوتاهی عمل می‌کنند؛ اثرات متعددی را میانجی‌گری می‌کنند به‌خصوص فراخوانی لکوسیت‌ها و مهاجرت آنها؛ مهم‌ترین آنها در التهاب حاد عبارتند از IL-1، TNF، و کموکین‌ها.
- پروتئین‌های کمپلمان: فعال‌سازی سیستم کمپلمان توسط میکروب‌ها یا آنتی‌بادی‌ها باعث تولید محصولات متعددی در نتیجه شکسته شدن پروتئین‌ها می‌شود؛ این محصولات مسئول کموتاکسی لکوسیت‌ها، آپسونیزاسیون و فاگوسیتوز میکروب‌ها و سایر ذرات و کشتن سلول هستند.
- کینین‌ها: از شکسته شدن پیش‌سازها در اثر پروتولیز تولید می‌شوند؛ واسطه واکنش عروقی و درد هستند.

### الگوهای ریخت‌شناسی التهاب حاد

ویژگی‌های ریخت‌شناسی واکنش‌های التهابی حاد عبارتند از گشاد شدن عروق خونی کوچک و تجمع لکوسیت‌ها و مایعات در بافت خارج عروقی. واکنش‌های سلولی و عروقی مسئول علایم و نشانه‌های پاسخ التهابی هستند. جریان خون افزایش یافته ناحیه آسیب دیده و افزایش نفوذپذیری عروقی باعث تجمع خارج عروقی مایع غنی از پروتئین‌های پلاسما (ادم) می‌شود و به این ترتیب موجب بروز قرمزی (rubor)، گرمی (calor)، و تورم (tumor) می‌گردد که نشان‌دهنده التهاب حاد هستند. ممکن است لکوسیت‌هایی که به‌وسیله عامل مهاجم یا واسطه‌های درون‌زاد فراخوانده شده و فعال گشته‌اند، متابولیت‌هایی سمی و پروتئازهایی را به خارج از سلول رهاسازی کنند و به این ترتیب موجب آسیب بافتی و از دست رفتن عملکرد بشوند (functio laesa). در جریان آسیب و تا حدودی در نتیجه آزادسازی پروستاگلاندین‌ها، نوروپپتیدها، و سیتوکین‌ها یکی از علایم درد (dolor) است.

اگر چه این جنبه‌های عمومی، ویژگی‌های بیشتر واکنش‌های التهابی حاد هستند، اغلب الگوهای ریخت‌شناسی به



شکل ۱۳-۳ پریکاردیت فیبرینی. (A) رسوب فیبرین بر روی پریکارد. (B) یک شبکه از آگزودای فیبرینی صورتی رنگ (F) که سطح پریکارد را می‌پوشاند (P).

هستند که در اثر عفونت نهفته در یک بافت، اندام یا فضای محدود ایجاد می‌شوند. آبسه‌ها در اثر کاشته شدن باکتری‌های پیوژن در یک بافت ایجاد می‌شوند (شکل ۱۴-۳). آبسه‌ها دارای یک ناحیه مرکزی هستند که به صورت توده‌ای متشکل از لکوسیت‌ها و سلول‌های بافتی نکروزه به نظر می‌رسد. معمولاً ناحیه‌ای متشکل از نوتروفیل‌های باقی مانده این کانون نکروتیک را احاطه می‌کند و در بیرون از این ناحیه اتساع عروقی و تکثیر سلول‌های پارانشیمی و فیبروبلاستی دیده می‌شود که نشان‌دهنده التهاب مزمن و ترمیم است. با گذشت زمان ممکن است آبسه به وسیله بافت همبندی محصور شود و در نهایت کاملاً با آن جایگزین گردد. زمانی که آبسه‌ها پایدار باقی بمانند یا در مکان‌هایی حیاتی (مانند مغز) حضور داشته باشند باید به روش جراحی تخلیه گردند.

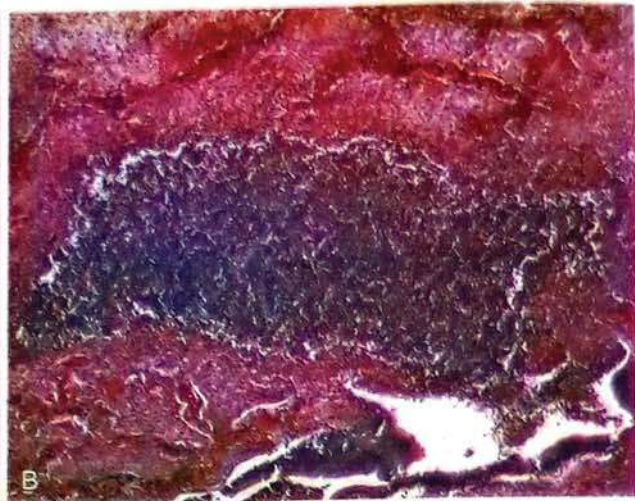
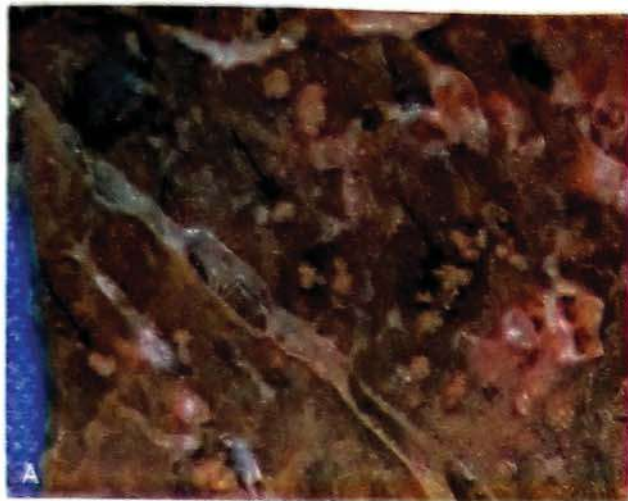
#### زخم‌ها<sup>۲</sup> (اولسرها)

یک زخم نقصی موضعی یا حفره‌ای ایجاد شده در سطح یک اندام یا بافت است که در اثر ریزش (پوسته‌ریزی) بافت ملتهب نکروزه ایجاد شده است (شکل ۱۵-۳). تشکیل زخم (اولسراسیون) تنها زمانی رخ می‌دهد که نکروز بافتی و التهاب ناشی از آن در یک سطح یا نزدیک آن وجود داشته باشد. در بیشتر موارد زخم در این محل‌ها دیده می‌شود: (۱) مخاط دهان، معده، روده، یا مجرای ادراری - تناسلی و (۲) پوست و بافت زیر جلدی در اندام تحتانی در افراد سالخورده که دچار اختلالات گردش خون هستند و این اختلالات ایشان را مستعد نکروز ایسکمیک منتشر

یا یک محرک پیش انعقادی موضعی وجود داشته باشد. با افزایش شدید نفوذپذیری عروقی پروتئین‌های دارای وزن مولکولی بالاتر نظیر فیبرینوژن از جریان خون خارج می‌شوند، فیبرین شکل می‌گیرد و در فضای خارج سلولی ته نشین می‌شود. آگزودای فیبرینی ویژگی التهاب رخ داده در حفرات پوشیده شده بدن مانند منتر، پریکارد (شکل ۱۳A-۳)، و پلور است. از لحاظ بافت‌شناسی فیبرین به صورت شبکه‌ای از رشته‌های اتوزینوفیلی و برخی اوقات به صورت یک لخته بی‌شکل دیده می‌شود (شکل ۱۳B-۳). ممکن است آگزوداهای فیبرینی در اثر فیبرینولیز حل بشوند و توسط ماکروفاژها پاکسازی گردند. اگر فیبرین از بین نرود، با گذشت زمان ممکن است رشد فیبروبلاست‌ها و عروق خونی را درون خود تحریک کند و به این شکل بافت جوشگاهی (اسکار) ایجاد گردد. تبدیل شدن آگزودای فیبرینی به بافت جوشگاهی (سازمان‌دهی) در حفره پریکاردی منجر به ضخیم شدن فیبری و کدر پریکارد و اپیکارد در محل آگزوداسیون می‌شود و اگر فیبروز گسترده باشد، فضای پریکاردی را محدود می‌کند.

#### التهاب چرکی (عفونی)، آبسه

التهاب چرکی با تشکیل چرک مشخص می‌شود؛ چرک آگزودایی است که حاوی نوتروفیل‌ها، بقایای مایع سلول‌های نکروزه و مایع ادم تشکیل شده است. شایع‌ترین علت التهاب چرکی (یا عفونی) عفونت با باکتری‌هایی است که ایجاد نکروز می‌عانی بافتی می‌کنند (مثل استافیلوکوک‌ها)؛ این پاتوژن‌ها باکتری‌های پیوژن<sup>۱</sup> (تولیدکننده چرک) نامیده می‌شوند. آپاندیسیت حاد مثالی شایع از التهاب حاد عفونی است. آبسه‌ها تجمعاتی موضعی از چرک



شکل ۱۴-۳ التهاب چرکی. به همراه تشکیل آبسه. (A) آبسه‌های متعدد باکتریایی در ریه (پیکان‌ها) در بیمار مبتلا به برونکوپنومونی. (B) آبسه حاوی نوتروفیل‌ها و بقایای سلولی است، و توسط عروق خونی محقق احاطه شده است.

- التیام یافتن با جایگزین شدن بافت همبند (تشکیل بافت جوشگاهی یا فیروز). این اتفاق پس از یک تخریب بافتی قابل توجه رخ می‌دهد؛ زمانی که آسیب التهابی بافت‌هایی را درگیر می‌کند که توانایی تکثیر ندارند یا زمانی که اگرودای فیبرینی قابل توجهی در بافت یا حفرات سروزی (پلور و پریتون) وجود دارد به طوری که به شکل مناسب قابل پاک‌سازی نیست. در تمام این شرایط بافت همبند به داخل ناحیه آسیب یا اگرودا رشد می‌کند و آن را به توده‌ای از بافت فیبرو تبدیل می‌کند.

- پیشرفت پاسخ به سمت التهاب مزمن. انتقال از مرحله حاد به مزمن زمانی رخ می‌دهد که پاسخ التهابی حاد بر طرف نشود؛ یا به دلیل پایدار ماندن عامل آسیب‌رسان یا به دلیل برخی تداخلات با فرایند طبیعی التیام.

### التهاب مزمن

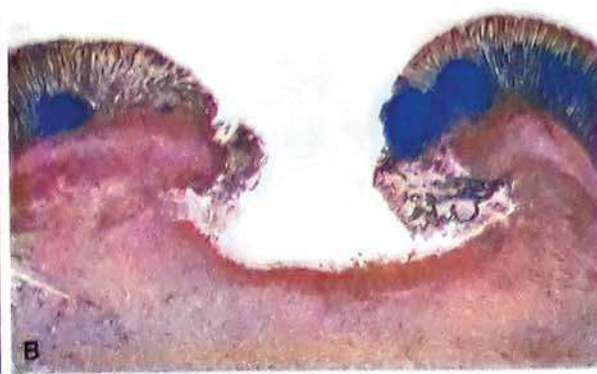
التهاب مزمن پاسخی با مدت زمان طولانی است (هفته یا ماه‌ها) که در آن التهاب، آسیب بافتی، و تلاش برای ترمیم هم زمان و با نسبت‌هایی متفاوت وجود دارند. همان‌طور که پیش از این گفته شد التهاب مزمن ممکن است به دنبال التهاب حاد رخ دهد، یا ممکن است خیلی بی سرو صدا (مثل آتشی که بدون شعله تنها دود می‌کند) شروع شود و گاهی اوقات پیشرونده باشد؛ یعنی فرآیندی بدون داشتن هرگونه نشانه‌ای از واکنش حاد قبلی.

می‌کند. اغلب در زخم‌ها التهاب حاد و مزمن با هم دیده می‌شوند مثلاً در زخم‌های پپتیک معده یا دئودنوم و زخم‌های دیابتی پاها. در جریان مرحله حاد ارتشاح شدید پلی‌مورفونوکلئار و اتساع عروقی در حاشیه‌های نقص ایجاد شده دیده می‌شود. با مزمن شدن زخم در حاشیه‌ها و قاعده زخم فیبروبلاست‌ها تکثیر می‌شوند، بافت جوشگاهی شکل می‌گیرد، و لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های پلاسمایی تجمع می‌یابند.

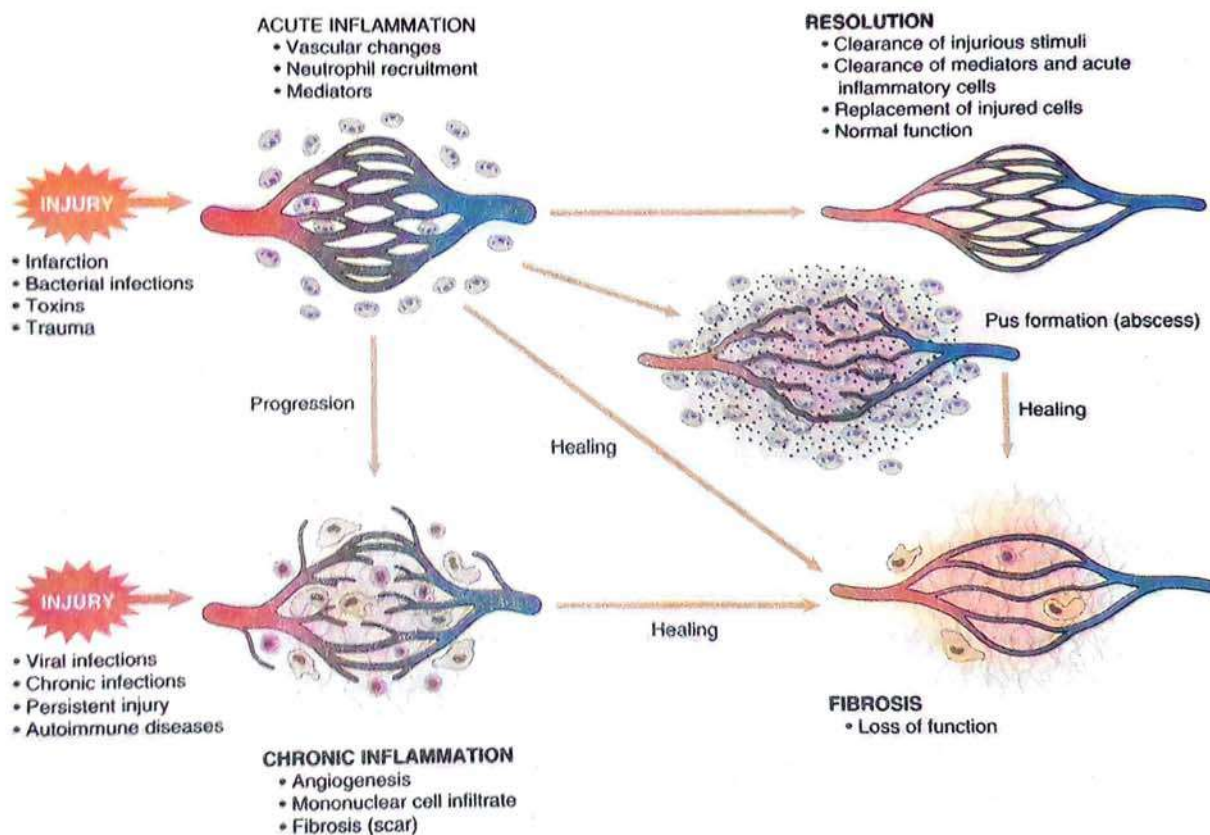
### نتایج التهاب حاد

اگر چه همان‌طور که انتظار می‌رود متغیرهای بسیاری فرایند پایه التهاب را تحت تاثیر قرار می‌دهند از جمله ماهیت و شدت آسیب، محل و بافت آسیب دیده، و پاسخ‌گویی میزبان؛ واکنش‌های التهابی حاد معمولاً یکی از سه سرنوشت زیر را پیدا می‌کنند (شکل ۱۶-۳):

- برطرف شدن کامل. در شرایط ایده‌آل همه واکنش‌های التهابی پس از اینکه موفق به حذف عامل مهاجم شدند، با ترمیم محل التهاب حاد به حالت طبیعی، خاتمه می‌یابند. این روند ترمیم نام دارد و زمانی که آسیب محدود است یا عمر کوتاهی دارد یا زمانی که تخریب بافتی اندکی رخ داده و سلول‌های پارانشیمی آسیب دیده می‌توانند تکثیر شوند، نتیجه معمول خواهد بود. ترمیم شامل پاک‌سازی بقایای سلولی و میکروب‌ها به وسیله ماکروفاژها و باز جذب مایع ادم به وسیله سیستم لنفاوی می‌باشد.



شکل ۳-۱۵ ریخت‌شناسی زخم. (A) یک زخم مزمن در دوازدهه. (B) مقطع عرضی یک زخم دوازدهه با بزرگنمایی کم با یک آگزودای التهابی حاد در قاعده زخم.



شکل ۳-۱۶ علل التهاب مزمن. اجزای واکنش‌های مختلف و نتایج عملکردی‌شان فهرست شده است.

### علل التهاب مزمن

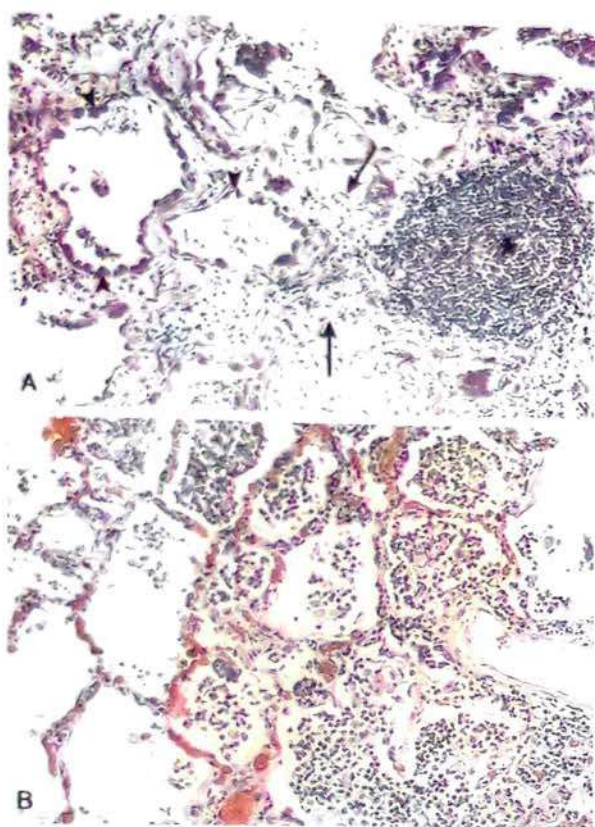
التهاب مزمن در شرایط زیر رخ می‌دهد:

- عفونت‌های پایدار با میکروارگانیسم‌هایی که ریشه‌کنی آنها دشوار است مثل مایکو باکتری‌ها، برخی ویروس‌ها، قارچ‌ها انگل‌ها. این ارگانیسم‌ها اغلب واکنشی التهابی را برمی‌انگیزند که افزایش حساسیت نوع تأخیری نامیده می‌شود (فصل ۵). پاسخ التهابی گاهی اوقات الگوی خاصی به خود

می‌گیرد که التهاب گرانولوماتوز<sup>۱</sup> نام دارد (در ادامه توضیح داده شده است). در سایر موارد التهاب حاد برطرف نشده و به التهاب مزمن تبدیل می‌شود؛ مثلاً زمانی که یک عفونت حاد باکتریایی ریه به یک آبسه ریوی مزمن تبدیل می‌گردد. بیماری‌های ازدیاد حساسیت<sup>۲</sup>. التهاب مزمن نقش مهمی در

1- granulomatous inflammation

2- hypersensitivity diseases



شکل ۱۷-۳ (A) التهاب مزمن ریه که هر سه ویژگی مشخصه التهاب مزمن را از نظر بافت‌شناسی نشان می‌دهد: (۱) تجمع سلول‌های التهابی مزمن (۵)، (۲) تخریب پارانشیم (فضاهای پوشیده شده از اپی‌تلیوم مکعبی جایگزین آلونول طبیعی می‌شوند، نوک‌پیکان‌ها)، و (۳) جایگزینی بافت همبند (فیبروز، پیکان‌ها). (B) بر عکس در التهاب حاد ریه (برونکوپنومونی حاد) نوتروفیل‌ها فضاهای آلونولی را پر می‌کنند و عروق خونی محقق هستند.

- تخریب بافتی که در اثر حضور پایدار عامل مهاجم یا به وسیله سلول‌های التهابی القا می‌شود.
- تلاش‌هایی جهت التیام بخشیدن با جایگزینی بافت همبند به جای بافت آسیب دیده همراه با آنژیوژنز<sup>۱</sup> (تکثیر عروق خونی کوچک) و به‌طور مشخص فیبروز.

از آن جایی که آنژیوژنز و فیبروز اجزای ترمیم زخم و التیام آن نیز هستند، در ادامه و در مبحث ترمیم بافتی مورد بحث قرار می‌گیرند.

#### سلول‌ها و واسطه‌های التهاب مزمن

ترکیب ارتشاح لنفوسیتی، آسیب بافتی، و فیبروز که مشخصه

گروهی از بیماری‌ها ایفا می‌کند که در اثر فعال‌سازی بیش از حد و نامتناسب سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند (فصل ۵). در بیماری‌های خودایمنی آنتی‌ژن‌های خودی (اتوانتی‌ژن‌ها) یک واکنش ایمنی خود پایدارشونده را بر می‌انگیزند که به التهاب مزمن و آسیب بافتی ختم می‌شود؛ نمونه‌هایی از چنین بیماری‌هایی عبارتند از آرتریت روماتوئید و مولیتیل اسکروزیس. در بیماری‌های آکرزی التهاب مزمن در اثر پاسخ‌های ایمنی بیش از اندازه در مقابل مواد متداول موجود در محیط ایجاد می‌شود، مانند آنچه در آسم برونشیاال روی می‌دهد. از آن جایی که این واکنش‌های خودایمنی و آلرژیک در مقابل آنتی‌ژن‌هایی ایجاد می‌شوند که به‌طور طبیعی بی‌ضرر هستند، لذا هیچ هدف مفیدی ندارند و تنها موجب بیماری می‌شوند. چنین بیماری‌هایی ممکن است الگوهای ریخت‌شناسی‌ای از خود نشان بدهند که مخلوطی از التهاب حاد و مزمن باشند چرا که ویژگی آنها دوره‌های مکرر التهاب است. در مراحل انتهایی ممکن است فیبروز غلبه پیدا کند.

- مواجهه طولانی‌مدت با مواد بالقوه سمی درون‌زاد یا برونزاد. مثالی از یک عامل برونزاد ذرات سیلیس هستند که ماده‌ای بی‌جان و غیرقابل تجزیه است و زمانی که برای مدتی طولانی استنشاق شود باعث ایجاد یک بیماری التهابی در ریه به نام سیلیکوز می‌شود (فصل ۱۳). آترواسکروز (فصل ۱۰) فرآیند التهابی مزمنی است که دیواره شریان را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ احتمال داده می‌شود حداقل تا حدودی در اثر تولید بیش از حد و رسوب بافتی کلسترول و سایر لیپیدهای درون‌زاد ایجاد می‌شود.
- ممکن است برخی اشکال التهاب مزمن در پاتوژنز بیماری‌هایی نقش داشته باشند که از نظر قراردادی جزء اختلالات التهابی دسته‌بندی نمی‌شوند. این بیماری‌ها عبارتند از اختلالات نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ مرتبط با آن، و برخی سرطان‌ها که واکنش‌های التهابی در آنها موجب پیشرفت تومور می‌شود. نقش التهاب در این شرایط در فصل‌های مربوطه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

#### جنبه‌های ریخت‌شناسی

بر خلاف التهاب حاد که با تغییرات عروقی، ادم، و ارتشاح غالب نوتروفیلی مشخص می‌شود، التهاب مزمن با مشخصات زیر شناخته می‌شود:

- ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، و پلازما سل‌ها (شکل ۱۷-۳).

1- angiogenesis

التهاب مزمن است حاصل فعال شدن موضعی چند نوع سلول و تولید واسطه‌ها می‌باشد.

### نقش ماکروفاژها

ماکروفاژها سلول‌های غالب در بیشتر واکنش‌های التهابی مزمن هستند که از این راه‌ها با واکنش در ارتباط هستند: ترشح سیتوکین‌ها و عوامل رشدی که بر روی سلول‌های مختلفی عمل می‌کنند، تخریب مهاجمین خارجی و بافت‌ها، فعال ساختن سایر سلول‌ها به ویژه لنفوسیت‌های T. ماکروفاژها فاگوسیت‌هایی حرفه‌ای هستند که به صورت فیلتری برای مواد ذره‌ای، میکروب‌ها، و سلول‌های سالخورده عمل می‌کنند. همچنین به عنوان سلول‌های مجری تیز وارد عمل می‌شوند و در پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال میکروب‌ها را ریشه کن می‌کنند (فصل ۵). ماکروفاژها نقش‌های بسیار دیگری نیز در التهاب و ترمیم بر عهده دارند. در اینجا مروری خواهیم داشت بر زیست‌شناسی پایه ماکروفاژها از جمله تکامل آنها و پاسخ‌های عملکردی‌شان.

ماکروفاژها سلول‌هایی بافتی هستند که از سول‌های بنیادی خونساز مغز استخوان و نیز در جریان مراحل اولیه تکامل از کیسه زرده رویانی و کبد جنینی مشتق می‌شوند (شکل ۱۸-۳). سلول‌هایی از این رده که در جریان خون حضور دارند تحت عنوان مونوسیت‌ها شناخته می‌شوند. به‌طور طبیعی ماکروفاژها به شکلی گسترده در بیشتر بافت‌های همبند پخش شده‌اند. علاوه بر این ماکروفاژها در مکان‌های مشخصی از اندام‌ها مانند کبد (که در آن جا سلول‌های کوپفر<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند)، طحال و گره‌های لنفی (هیستوسیت‌های سینوسی<sup>۲</sup>)، دستگاه اعصاب مرکزی (سلول‌های میکروگلیال<sup>۳</sup>)، و ریده‌ها (ماکروفاژهای آلوتولی) نیز یافت می‌شوند. این سلول‌ها در کنار هم سیستم فاگوسیت تک هسته‌ای را تشکیل می‌دهند که در گذشته (به غلط) سیستم رتیکولاندوتلیال نامیده می‌شد.

در واکنش‌های التهابی پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان به مونوسیت‌ها تبدیل می‌شوند، سپس این مونوسیت‌ها وارد جریان خون شده و به بافت‌های مختلف مهاجرت می‌کنند و به ماکروفاژها تمایز می‌یابند. ورود مونوسیت‌های خون به بافت‌ها توسط همان فاکتورهای مدیریت می‌شود که مهاجرت نوتروفیل‌ها را کنترل می‌کنند، مثل مولکول‌های چسبندگی و کموکین‌ها. نیمه عمر مونوسیت‌های خونی در حدود یک روز است در حالی که طول عمر ماکروفاژهای بافتی چندین ماه تا چندین سال است. بنابراین با گذشت ۴۸ ساعت از زمان شروع التهاب، اغلب ماکروفاژها به جمعیت سلولی غالب در واکنش‌های التهابی تبدیل می‌گردند. ماکروفاژهایی که در شرایط پایدار (در نبود آسیب بافتی یا التهاب) در بافت‌ها ساکن هستند، مثلاً

میکروگلیاها، سلول‌های کوپفر، و ماکروفاژهای آلوتولی، در اوایل دوران رویان‌زایی از کیسه زرده یا کبد جنینی منشأ می‌گیرند، در بافت‌ها تجمع می‌یابند، برای مدتی طولانی باقی می‌مانند و اساساً با تکثیر سلول‌های ساکن جمعیت خود را بازسازی می‌کنند. دو مسیر اصلی برای فعال‌سازی ماکروفاژها وجود دارند که مسیرهای کلاسیک<sup>۴</sup> و جایگزین<sup>۵</sup> نامیده می‌شوند (شکل ۱۹-۳). این که یک ماکروفاژ به خصوص کدام یک از این مسیرها را در پیش می‌گیرد به ماهیت پیام‌های فعال‌کننده بستگی دارد.

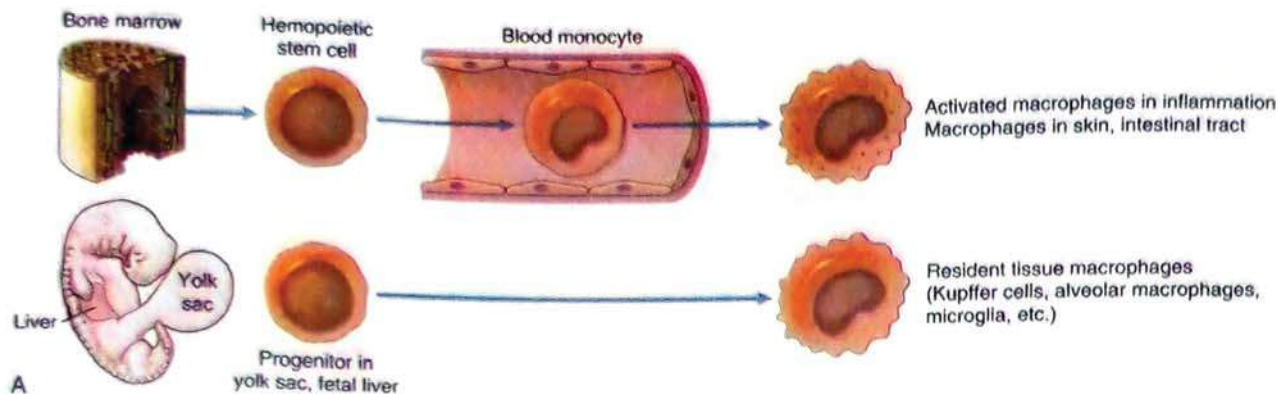
• فعال شدن کلاسیک ماکروفاژها ممکن است به وسیله محصولات میکروبی مثل اندوتوکسین القا شود که با به کارگیری TLRها و سایر حسگرها انجام می‌گیرد؛ همچنین ممکن است در اثر پیام‌های رسیده از سلول T به خصوص سیتوکین IFN- $\gamma$  در جریان پاسخ‌های ایمنی القا گردد. ماکروفاژهایی که به شکل کلاسیک فعال شده‌اند (M1 نیز نامیده می‌شوند)، NO و ROS تولید می‌کنند و سطح آنزیم‌های لیزوزومی را افزایش می‌دهند؛ تمام این‌ها توانایی ایشان را در کشتن ارگاناسم‌های بلعیده شده افزایش می‌دهد و سیتوکین‌های محرک التهاب را ترشح می‌کند. این ماکروفاژها در دفاع میزبان در مقابل میکروب‌ها و در بسیاری از واکنش‌های التهابی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

• فعال شدن ماکروفاژها از مسیر جایگزین (فرعی) توسط سیتوکین‌هایی به جز IFN- $\gamma$  القا می‌شود؛ مثل IL-4 و IL-13 که به وسیله لنفوسیت‌های T و سایر سلول‌ها تولید می‌شوند. این ماکروفاژها به‌طور فعال میکروب‌کش نیستند؛ در عوض عملکرد اصلی ماکروفاژهای فعال شده از مسیر جایگزین (M2) در ترمیم بافتی است. این ماکروفاژها عوامل رشدی را ترشح می‌کنند که موجب پیشرفت آنژیوژنز، فعال شدن فیبروبلاست‌ها، و تحریک سنتز کلاژن می‌شوند.

این امر محتمل به نظر می‌رسد که در پاسخ به بیشتر محرک‌های آسیب‌رسان، نخستین مسیر فعال‌سازی که وارد عمل می‌شود مسیر کلاسیک است که برای تخریب عوامل مهاجم طراحی شده است؛ در ادامه روش فعال‌سازی جایگزین وارد عمل می‌شود که ترمیم بافتی را آغاز می‌کند. با این حال چنین توالی دقیقی در بیشتر واکنش‌های التهابی قابل اثبات نیست. به‌علاوه اگر چه مفهوم ماکروفاژهای M1 و M2 چهار چوب مناسبی برای درک ناهمگونی ماکروفاژها فراهم می‌کند، زیر جمعیت‌های متعدد

1- Kupffer cells  
3- microglial cells  
5- alternative

2- sinus histiocytes  
4- classical



شکل ۱۸-۳ بلوغ فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. (A) در جریان واکنش‌های التهابی اکثریت ماکروفاژهای بافتی از پیش‌سازهای خون‌ساز منشأ می‌گیرند. برخی از ماکروفاژهای ساکن بافت که عمری طولانی دارند از پیش‌سازهای رویانی منشأ می‌گیرند که در اوایل تکامل در بافت‌ها تجمع می‌یابند. (B) ریخت‌شناسی یک مونوسیت و ماکروفاژ فعال شده.

جزئیات بیشتری از این مبحث در فصل ۵ در زمان بررسی ایمنی سلولی مطرح خواهند شد.

ذخیره چشمگیر ماکروفاژها از مولکول‌های میانجی آنها را به اعضای قدرتمند در دفاع بدن در مقابل مهاجمین ناخواسته بدل کرده است، اما همان انبار مهمات (مولکول‌های میانجی) در صورت فعال شدن نامناسب یا بیش از اندازه ماکروفاژها می‌تواند تخریب بافتی قابل‌توجهی را ایجاد کند. به خاطر همین فعالیت‌های ماکروفاژها است که تخریب بافتی یکی از مشخصه‌های اصلی التهاب مزمن است.

در برخی موارد اگر عامل محرک بر طرف شود ماکروفاژها در نهایت ناپدید می‌گردند (یا می‌میرند یا از طریق جریان لنفاوی به گره‌های لنفی می‌روند). در سایر موارد تجمع ماکروفاژی پایدار باقی می‌ماند؛ این امر در اثر فرا خوانده شدن مکرر آنها از جریان خون و تکثیر موضعی آنها در محل التهاب رخ می‌دهد.

#### نقش لنفوسیت‌ها

میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های محیطی لنفوسیت‌های T و B را

دیگری نیز توصیف شده‌اند و زیرگروه‌های M1 و M2 ثابت نیستند.

تولیدات ماکروفاژهای فعال شده عوامل آسیب‌رسانی چون میکروب‌ها را حذف می‌کنند و فرآیند ترمیم را آغاز می‌کنند، اما در کنار آن مسئول بخش عمده‌ای از آسیب بافتی در التهاب مزمن نیز هستند. چندین عملکرد ماکروفاژها در پیشرفت و تداوم التهاب مزمن و آسیب بافتی متعاقب آن نقش مرکزی دارند.

- ماکروفاژها واسطه‌های التهابی را ترشح می‌کنند، مثل سیتوکین‌ها (IL-1، TNF، کموکین‌ها، و غیره) و ایکوزانوئیدها. بنابراین ماکروفاژها شروع و گسترش واکنش‌های التهابی نقش محوری دارند.

- ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را در اختیار لنفوسیت‌های T قرار می‌دهند و به پیام‌های رسیده از جانب سلول‌های T پاسخ می‌دهند و به این ترتیب یک حلقه باز خورد به وجود می‌آید که برای دفاع در مقابل بسیاری از میکروب‌ها توسط پاسخ‌های ایمنی سلولی ضروری است. این برهم‌واکنش‌ها در مبحث نقش لنفوسیت‌ها در التهاب مزمن در ادامه این فصل مورد بررسی بیشتر قرار خواهند گرفت؛ همچنین

می‌کنند. سر زیر مجموعه از سلول‌های  $T$   $CD4+$  وجود دارند که سیتوکین‌های متفاوتی را ترشح می‌کنند و انواع گوناگونی التهاب را باعث می‌شوند.

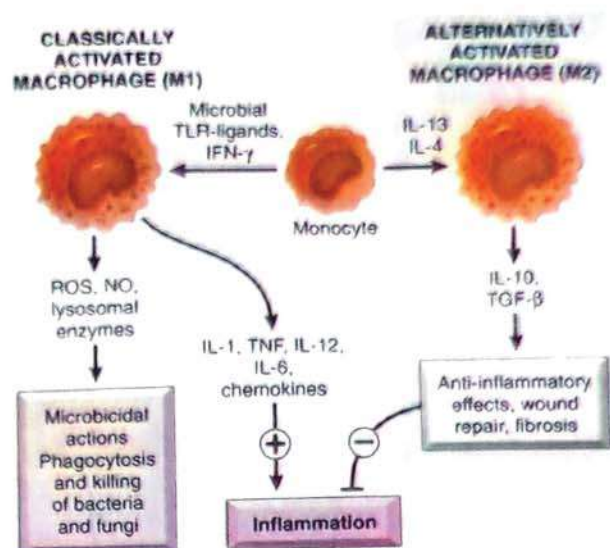
- سلول‌های  $T_H1$  سیتوکین  $IFN-\gamma$  را تولید می‌کنند که ماکروفاژها را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کند.
- سلول‌های  $T_H2$ ،  $IL-4$ ،  $IL-5$ ،  $IL-13$  و  $IL-13$  را ترشح می‌کنند که ائوزینوفیل‌ها را فراخوانده و فعال می‌کنند و نیز مسئول فعال سازی ماکروفاژها از طریق مسیر جایگزین هستند.
- سلول‌های  $T_H17$ ،  $IL-17$  و سایر سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند که موجب القای ترشح کموکین‌های مسئول فراخوانی نوتروفیل‌ها به (محل) واکنش، می‌شوند.

هم سلول‌های  $T_H1$  و هم سلول‌های  $T_H2$  در دفاع در مقابل انواع بسیاری از میکروب‌ها و ویروس‌ها و در بیماری‌های خود ایمنی درگیر هستند. سلول‌های  $T_H2$  در دفاع در مقابل کرم‌های انگلی و در التهاب آلرژیک نقش دارند. این زیر گروه‌های سلول  $T$  و عملکردهایشان با جزئیات بیشتر در فصل ۵ شرح داده شده‌اند.

لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها تعاملی دو طرفه دارند و این تعاملات نقش مهمی در گسترش التهاب مزمن بازی می‌کنند (شکل ۲۰-۳). ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های  $T$  عرضه می‌کنند، مولکول‌هایی غشایی (به نام کمک محرک‌ها) را بیان می‌کنند که سلول‌های  $T$  را فعال می‌کنند، و سیتوکین‌هایی ( $IL-12$  و سایرین) را تولید می‌کنند که آنها نیز پاسخ‌های سلول  $T$  را تحریک می‌نمایند (فصل ۵). در عوض همان طور که پیش‌تر توضیح داده شد، لنفوسیت‌های  $T$  فعال شده سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فراخوانده و فعال می‌کنند و به این ترتیب به عرضه بیشتر آنتی‌ژن‌ها و ترشح سیتوکین‌ها کمک می‌کنند. نتیجه چرخه‌ای از واکنش‌های سلولی است که باعث شروع و تداوم التهاب مزمن می‌شود.

لنفوسیت‌های  $B$  فعال شده و پلاسما سل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی اغلب در محل‌های التهاب مزمن حضور دارند. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است برای یک جسم خارجی پایدار یا آنتی‌ژن‌های خودی در محل التهاب یا علیه اجزای بافتی تغییر یافته، اختصاصی می‌باشند. با این حال اختصاصی بودن و حتی اهمیت آنتی‌بادی‌ها در بیشتر اختلالات التهابی مزمن آشکار نیست.

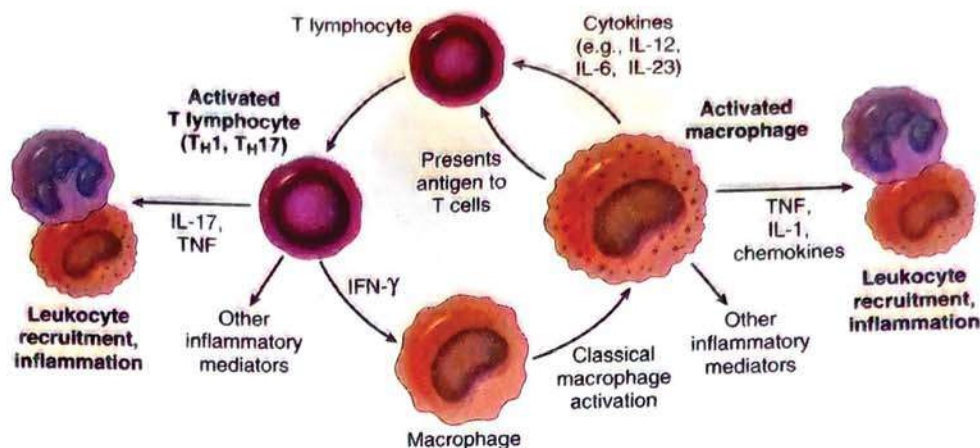
در برخی واکنش‌های التهابی مزمن لنفوسیت‌های تجمع یافته، سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، و پلاسما سل‌ها گرد هم



شکل ۱۹-۳ فعال شدن ماکروفاژ به روش کلاسیک و جایگزین (فرعی). محرک‌های مختلفی منویست‌ها/ ماکروفاژها را فعال می‌کنند تا به جمعیت‌هایی با عملکرد مجزا تبدیل شوند. ماکروفاژهایی که به روش کلاسیک فعال شده‌اند توسط محصولات میکروبی و سیتوکین‌ها (به خصوص  $IFN-\gamma$ ) القا می‌شوند. آنها میکروب‌ها و بافت‌های مرده را فاگوسیت کرده و تخریب می‌کنند و می‌توانند واکنش‌های التهابی را تقویت کنند. ماکروفاژهای فعال شده از روش جایگزین به وسیله سیتوکین‌های دیگری القا می‌شوند و در ترمیم بافتی و برطرف شدن التهاب نقش مهمی دارند.

فعال می‌کنند و این لنفوسیت‌ها به نوبه خود موجب تقویت و گسترش التهاب مزمن می‌شوند. اگر چه عملکرد اصلی این لنفوسیت‌ها میانجی‌گری ایمنی اکتسابی است که سیستم دفاعی در مقابل پاتوژن‌های عفونی محسوب می‌شود (فصل ۵)، اما این سلول‌ها اغلب در التهاب مزمن حضور دارند و هنگامی که فعال می‌شوند، التهاب به سمت تشدید شدن و پایداری پیش می‌رود. برخی از قوی‌ترین واکنش‌های التهابی مزمن مانند التهاب گرانولوماتوز که در ادامه توضیح داده می‌شود، به پاسخ‌های لنفوسیتی وابسته هستند. ممکن است لنفوسیت‌ها جمعیت سلولی غالب در التهاب مزمن باشند، همانند آن چه در بیماری‌های خودایمنی و سایر بیماری‌های افزایش حساسیتی مشاهده می‌شود.

لنفوسیت‌های  $T$   $CD4+$  با اتکاء به توانایی‌شان در ترشح سیتوکین‌ها، التهاب را به پیش می‌رانند و ماهیت واکنش التهابی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این سلول‌های  $T$  به طور عمده واکنش التهابی اولیه را که به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی با شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های مرده القا شده است را تقویت



شکل ۳-۲۰ برهم‌کنش‌های ماکروفاژ - لنفوسیت در التهاب مزمن. سلول‌های T فعال شده سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فرامی‌خوانند (IL-17، TNF، کموکین‌ها) و یا ماکروفاژها را فعال می‌کنند (IFN- $\gamma$ ). ماکروفاژهای فعال شده در عوض با عرضه آنتی‌ژن‌ها و از طریق سیتوکین‌هایی مثل IL-12، سلول‌های T را تحریک می‌کنند.

تخریب بافتی ناشی از واکنش‌های ایمنی مانند آلرژی‌ها می‌باشد (فصل ۵).

• ماست سل‌ها به شکل گسترده‌ای در بافت‌های همبندی منتشر شده‌اند و در هر دو واکنش التهابی حاد و مزمن مشارکت می‌کنند. ماست سل‌ها از پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. ماست سل‌ها شباهت‌های بسیاری با بازوفیل‌های موجود در گردش خون دارند، اما از بازوفیل‌ها منشأ نمی‌گیرند، در بافت ساکن هستند و بنابراین نقش‌های چشمگیرتری نسبت به بازوفیل‌ها در واکنش‌های التهابی رخ داده در بافت‌ها ایفا می‌کنند. ماست سل‌ها (و بازوفیل‌ها) بر سطح خود گیرنده Fc $\epsilon$ RI را بیان می‌کنند که به بخش Fc آنتی‌بادی IgE متصل می‌گردد. در واکنش‌های افزایش حساسیتی فوری، IgE به گیرنده Fc ماست سل‌ها که به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند متصل می‌شوند و سلول‌ها در پاسخ گرانول‌های خود را تخلیه می‌کنند و واسطه‌هایی همچون هیستامین و پروستاگلاندین‌ها را به بیرون رها می‌کنند (فصل ۵). این نوع پاسخ در جریان واکنش‌های آلرژیک نسبت به غذاها، سم حشرات، یا داروها رخ می‌دهد و گاهی اوقات با نتایج فاجعه‌باری همچون شوک آنافیلاکسی همراه است. ماست سل‌ها در واکنش‌های التهابی مزمن نیز حضور دارند و از آن جایی که سیتوکین‌های فراوانی را ترشح می‌کنند می‌توانند واکنش‌های التهابی را تقویت کنند.

می‌آیند تا ساختارهایی لنفوئید مشابه فولیکول‌های موجود در گره‌های لنفی را شکل بدهند. این ساختارها اندام‌های لنفاوی ثالثیه<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند؛ این شکل از ارگانوژنز لنفاوی اغلب در سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، در تیروئید بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، و در مخاط معده در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری دیده می‌شود. این فرضیه مطرح شده است که شکل‌گیری موضعی اندام‌های لنفاوی ممکن است باعث پایدار شدن واکنش ایمنی بشود، اما اهمیت این ساختارها هنوز روشن نیست.

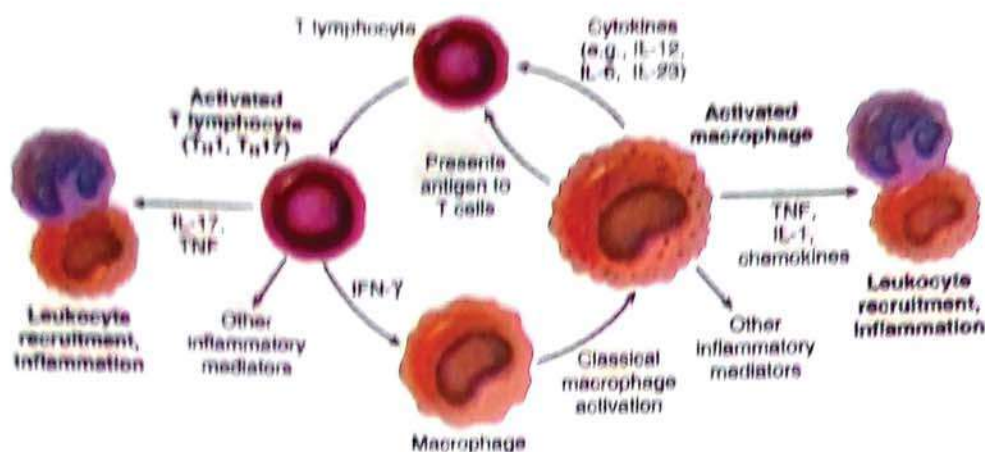
### سایر سلول‌ها در التهاب مزمن

سایر انواع سلول‌ها ممکن است در التهاب مزمن القا شده توسط محرک‌های به خصوصی غلبه داشته باشند:

• **اوتوزینوفیل‌ها** در واکنش‌های ایمنی ایجاد شده با واسطه IgE و در عفونت‌های انگلی غلبه دارند (شکل ۳-۲۱). فراخوانی آنها به وسیله مولکول‌های چسبندگی انجام می‌شود که مشابه مولکول‌های به کار گرفته شده توسط نوتروفیل‌ها هستند؛ همچنین کموکین‌های اختصاصی (مثل ائوتاکسین) مشتق از لکوسیت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال در فراخوانی آنها نقش دارند. اوتوزینوفیل‌ها گرانول‌هایی دارند که حاوی پروتئین اصلی بازی<sup>۲</sup> می‌باشند؛ این پروتئین یک پروتئین به شدت کاتیونی است که برای انگل‌ها سمی می‌باشد اما به سلول‌های اپی‌تلیال میزبان نیز آسیب می‌رساند. این امر دلیل مفید بودن اوتوزینوفیل‌ها در کنترل عفونت‌های انگلی و در عین حال نقش داشتن آنها در

1- tertiary lymphoid organs

2- major basic protein



شکل ۲۰-۳ برهم‌کنش‌های ماکروفاژ - لنفوسیت در التهاب مزمن. سلول‌های T فعال شده سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فرا می‌خوانند (IL-12، TNF، کموکین‌ها) و یا ماکروفاژها را فعال می‌کنند (IFN-γ). ماکروفاژهای فعال شده در عوض با عرضه آنتی‌ژن‌ها و از طریق سیتوکین‌هایی مثل IL-12، سلول‌های T را تحریک می‌کنند.

تخریب بافتی ناشی از واکنش‌های ایمنی مانند آلرژی‌ها می‌باشد (فصل ۵).

- ماست سل‌ها به شکل گسترده‌ای در بافت‌های همبندی منتشر شده‌اند و در هر دو واکنش التهابی حاد و مزمن مشارکت می‌کنند. ماست سل‌ها از پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. ماست سل‌ها شباهت‌های بسیاری با بازوفیل‌های موجود در گردش خون دارند، اما از بازوفیل‌ها منشأ نمی‌گیرند، در بافت ساکن هستند و بنابراین نقش‌های چشمگیرتری نسبت به بازوفیل‌ها در واکنش‌های التهابی رخ داده در بافت‌ها ایفا می‌کنند. ماست سل‌ها (و بازوفیل‌ها) بر سطح خود گیرنده FcεR1 را بیان می‌کنند که به بخش Fc آنتی‌بادی IgE متصل می‌گردد. در واکنش‌های افزایش حساسیتی فوری، IgE به گیرنده Fc ماست سل‌ها که به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند متصل می‌شوند و سلول‌ها در پاسخ گرانول‌های خود را تخلیه می‌کنند و واسطه‌هایی همچون هیستامین و پروستاگلاندین‌ها را به بیرون رها می‌کنند (فصل ۵). این نوع پاسخ در جریان واکنش‌های آلرژیک نسبت به غذاها، سم حشرات، یا داروها رخ می‌دهد و گاهی اوقات با نتایج فاجعه‌باری همچون شوک آنافیلاکسی همراه است. ماست سل‌ها در واکنش‌های التهابی مزمن نیز حضور دارند و از آن جایی که سیتوکین‌های فراوانی را ترشح می‌کنند می‌توانند واکنش‌های التهابی را تقویت کنند.

می‌آیند تا ساختارهایی لنفوئید مشابه فولیکول‌های موجود در گره‌های لنفی را شکل بدهند. این ساختارها اندام‌های لنفاوی ثانیه<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند؛ این شکل از ارگانوژنز لنفاوی اغلب در سینوویوم بیمارانی مبتلا به آرتریت روماتوئید، در تیروئید بیمارانی مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، و در مخاط معده در بیمارانی مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری دیده می‌شود. این فرضیه مطرح شده است که شکل‌گیری موضعی اندام‌های لنفاوی ممکن است باعث پایدار شدن واکنش ایمنی بشود، اما اهمیت این ساختارها هنوز روشن نیست.

#### سایر سلول‌ها در التهاب مزمن

سایر انواع سلول‌ها ممکن است در التهاب مزمن القا شده توسط محرک‌های به خصوصی غلبه داشته باشند:

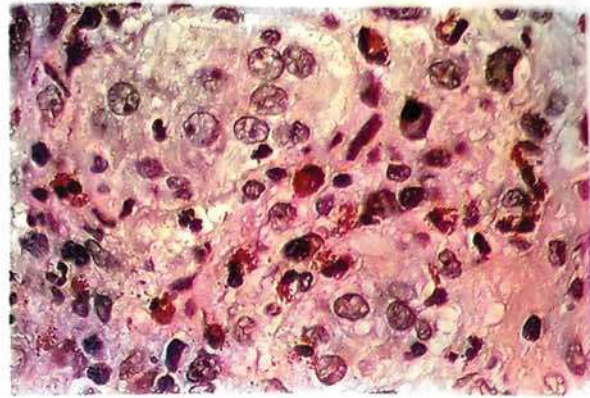
- **اتوزینوفیل‌ها** در واکنش‌های ایمنی ایجاد شده با واسطه IgE و در عفونت‌های انگلی غلبه دارند (شکل ۲۱-۳). فراخوانی آنها به وسیله مولکول‌های چسبندگی انجام می‌شود که مشابه مولکول‌های به کار گرفته شده توسط نوتروفیل‌ها هستند؛ همچنین کموکین‌های اختصاصی (مثل ائوتاکسین) مشتق از لکوسیت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال در فراخوانی آنها نقش دارند. اتوزینوفیل‌ها گرانول‌هایی دارند که حاوی پروتئین اصلی بازی<sup>۲</sup> می‌باشند؛ این پروتئین یک پروتئین به شدت کاتیونی است که برای انگل‌ها سمی می‌باشد اما به سلول‌های اپی‌تلیال میزبان نیز آسیب می‌رساند. این امر دلیل مفید بودن اتوزینوفیل‌ها در کنترل عفونت‌های انگلی و در عین حال نقش داشتن آنها در

1- tertiary lymphoid organs

2- major basic protein

• **گرانولوم های ایمنی** در اثر عوامل گوناگونی ایجاد می شوند که توانایی القای یک واکنش ایمنی پایدار با واسطه سلول T را دارا باشند. این نوع از پاسخ ایمنی معمولاً زمانی تولید گرانولوم می کند که عامل محرک به سادگی قابل ریشه کنی نباشد مثلاً وجود یک میکروب پایدار یا آنتی ژن خودی. در چنین پاسخ هایی ماکروفاژها سلول های T را فعال می کنند تا سیتوکین ها را تولید نمایند؛ مثل IL-2 که با فعال کردن سایر سلول های T موجب تداوم یافتن پاسخ می شود، و IFN- $\gamma$  که ماکروفاژها را فعال می کند.

• **گرانولوم های جسم خارجی** در پاسخ به اجسام نسبتاً ساکن و در نبود پاسخ های ایمنی با واسطه سلول T دیده می شوند. به طور معمول گرانولوم های جسم خارجی پیرامون موادی مانند تالک (مرتبط با سوء مصرف مواد به صورت داخل وریدی)، بخیه ها، یا سایر رشته هایی که به اندازه های بزرگ هستند که فاگوسیتوز توسط یک ماکروفاژ را با شکست مواجه می کنند اما برانگیزاننده یک پاسخ ایمنی نیستند، مشاهده می شود. سلول های اپی تلیوید و سلول های غول آسا به سطح جسم خارجی می چسبند. معمولاً جسم خارجی را می توان در مرکز گرانولوم مشاهده کرد به خصوص اگر با نور قطبی (پلاریزه) به بررسی نمونه پیردازیم که در این صورت در محل جسم خارجی ممکن است دچار انکسار شود.



شکل ۲۱-۳ یک کانون التهابی حاوی انوزینوفیل های متعدد.

• اگرچه **نوتروفیل ها** مشخصه التهاب حاد هستند، بسیاری از واکنش های التهابی مزمن که برای ماه ها ادامه یافته اند همچنان تعداد فراوانی نوتروفیل در محل خود دارند؛ این نوتروفیل ها یا در اثر حضور پایدار میکروب ها القا می شوند یا به وسیله سیتوکین ها و سایر واسطه های تولید شده توسط ماکروفاژها و لنفوسیت های T فعال شده القا می گردند. در عفونت باکتریایی مزمن استخوان (استئومیلیت)، آگزودای نوتروفیلی می تواند برای ماه ها پایدار باقی بماند. نوتروفیل ها در آسیب مزمن ایجاد شده در ریه ها بر اثر سیگار و سایر محرک های آسیب رسان نیز حائز اهمیت هستند (فصل ۱۳). این الگوی التهاب، [التهاب] حادسوار شده بر روی التهاب مزمن<sup>۱</sup> نامیده می شود.

### التهاب گرانولوماتوز

التهاب گرانولوماتوز شکلی از التهاب مزمن است که با تجمع ماکروفاژهای فعال شده اغلب همراه با لنفوسیت های T مشخص می شود و گاهی اوقات با نکروز مرکزی همراه است. ماکروفاژهای فعال شده ممکن است سیتوپلاسمی غالب پیدا کنند و به سلول های اپی تلیال شبیه گردند که در این صورت سلول های اپی تلیوید<sup>۲</sup> نامیده می شوند. برخی از ماکروفاژهای فعال شده ممکن است با هم ادغام شوند و سلول های غول آسای<sup>۳</sup> چند هسته ای را به وجود بیاورند. تشکیل گرانولوم در واقع یک تلاش سلولی برای در بر گرفتن عاملی مهاجم است که ریشه کنی آن دشوار می باشد. در این تلاش لنفوسیت های T به شدت فعال می گردند و منجر به فعال سازی ماکروفاژها می شوند که می توانند منجر به وارد آمدن آسیب به بافت های طبیعی بگردند.

دو نوع گرانولوم وجود دارد که از نظر پاتوژن (آسیب زایی) با یکدیگر متفاوت می باشند.

### ریخت شناسی

در نمونه های بافتی که به طور معمول با H&E رنگ آمیزی می شوند (شکل ۲۲-۳)، ماکروفاژهای فعال شده در گرانولوم ها دارای سیتوپلاسم گرانولر با حدود سلولی نامشخص هستند و سلول های اپی تلیوید نام دارند. حلقه ای از لنفوسیت ها تجمع ماکروفاژهای اپی تلیویدی را احاطه می کنند. گرانولوم های قدیمی تر ممکن است حلقه ای از فیبروبلاست ها و بافت همبندی در اطراف خود داشته باشند. به طور شایع ولی نه همیشه، سلول های غول آسای چند هسته ای با قطر ۴۰ تا ۵۰ میکرومتر در گرانولوم ها یافت می شوند؛ این سلول ها سلول های غول آسای لانگهانس<sup>۴</sup> نامیده می شوند و حاوی یک توده عظیم از سیتوپلاسم و تعداد زیادی هسته می باشند. در گرانولوم هایی که به علت برخی از ارگاناسم های عفونت زای خاص ایجاد می شوند (که

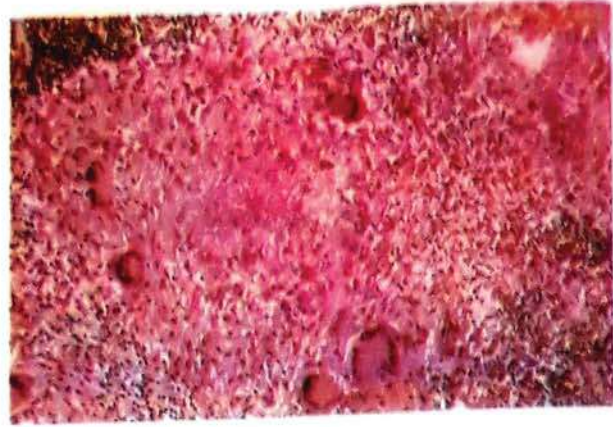
1- acute on chronic inflammation

2- epithelioid cells

3- giant cells

4- Langhans giant cells

گرانولوماتوز می باشد که به دلیل عفونت ایجاد می شود و در صورت شناسایی گرانولوم همواره باید به عنوان دلیل آن گرانولوم مورد ارزیابی قرار بگیرد. در این بیماری به گرانولوم تشکیل شده توپرکل<sup>۱</sup> گفته می شود. الگوهای ریخت شناسی بیماری های گرانولوماتوز مختلف ممکن است به اندازه کافی با هم متفاوت باشند و این امکان را به ما بدهند که تشخیص صحیحی را مطرح کنیم (جدول ۹-۳)، اما همواره ضرورت دارد عامل اتیولوژیک اختصاصی به وسیله رنگ آمیزی های اختصاصی ارگانسیم ها (مثل رنگ آمیزی اسید - فاست برای باسیل سل)، روش های کشت (مثلاً در سل و بیماری های قارچی)، تکنیک های مولکولی (مثل واکنش زنجیره ای پلیمرز در سل)، و مطالعات سرولوژیک (مثلاً در سیفلیس) شناسایی شود.



شکل ۲۲-۳ یک گرانولوم تپیک سل که یک ناحیه نکروز مرکزی را نشان می دهد که با سلول های غول آسای چند هسته ای، سلول های اپی تلیوید و لنفوسیت ها احاطه شده است.

## خلاصه

### التهاب مزمن

- التهاب مزمن عبارت است از پاسخ طول کشیده میزبان به محرک های پایداری که ممکن است به دنبال التهاب حاد برطرف نشده رخ دهد یا اینکه از ابتدا مزمن باشد.
- التهاب مزمن در اثر میکروب هایی در مقابل ریشه کتی مقاومت می کنند، پاسخ های ایمنی در مقابل آنتی ژن های خودی و محیطی، و برخی مواد سمی (مثل سیلیس) ایجاد می شود؛ زمینه ساز بسیاری از بیماری های مهم طبی است.
- با وجود هم زمان التهاب، آسیب بافتی، ترمیم از طریق ایجاد بافت جوشگاهی، و پاسخ ایمنی مشخص می شود.
- ارتشاح سلولی شامل ماکروفاژها، لنفوسیت ها، پلازما سل ها، و سایر لکوسیت ها است.
- توسط سیتوکین هایی که به وسیله ماکروفاژها و لنفوسیت ها (عمدتاً لنفوسیت های T) تولید می شوند، میانجی گری می شود؛ برهم کنش های دوطرفه بین سلول های مذکور باعث تقویت و طولانی شدن واکنش های التهابی می شوند.
- التهاب گرانولوماتوز الگوی ریخت شناسی خاصی از التهاب مزمن است که در پاسخ به عاملی که در مقابل ریشه کتی مقاومت می کند، توسط سلول T و ماکروفاژ فعال القا می شود.

نمونه بارز آن مایکوباکتریوم توپرکلوزیس است) اغلب یک ناحیه نکروزه مرکزی وجود دارد. نمای ظاهری این مناطق به صورت گرانولار و پنیری است و به همین خاطر اصطلاحاً نکروز پنیری (کازئوز) نامیده می شود. در نمای میکروسکوپی، این ماده نکروزه ظاهری بی شکل، فاقد ساختار، اتوزینوفیلی، گرانولار و بدون جزئیات سلولی دارد. گرانولوم های مرتبط با بیماری کرون، سارکوئیدوز و واکنش های جسم خارجی فاقد مراکز نکروتیک هستند و به آنها غیرپنیری گفته می شود. ترمیم گرانولوم با فیبروز همراه است که ممکن است وسیع باشد.

گرانولوم ها در شرایط پاتولوژیک خاصی بروز پیدا می کنند؛ تشخیص الگوی گرانولومایی حائز اهمیت است چرا که شرایط محدودی (و گاهی اوقات تهدیدکننده حیات) هستند که آن را ایجاد می کنند (جدول ۹-۳). در شرایط پاسخ های پایدار سلول T به برخی از میکروب ها (مثل مایکوباکتریوم توپرکلوزیس، ترهونما پالیدوم، یا قارچ ها)، سیتوکین های مشتق از سلول T مسئول فعال شدن مزمن ماکروفاژها و شکل گیری گرانولوم هستند. در برخی بیماری های التهابی با واسطه ایمنی، به خصوص بیماری کرون، و یک بیماری با علت ناشناخته به نام سارکوئیدوز نیز گرانولوم ها تشکیل می شوند؛ بیماری کرون نوعی بیماری التهابی روده است که یکی از دلایل مهم التهاب گرانولوماتوز در ایالات متحده به حساب می آید. توپرکلوز نمونه شاخصی از بیماری

جدول ۹-۳ نمونه‌های بیماری‌های همراه با التهاب گرانولوماتوز

بیماری	علت	واکنش بافتی
توبرکلوز	مایکوباکتریوم تورکلوزیس	گرانولوم پنیری (توبرکل): کانونی از ماکروفاژهای فعال (سلول اپی‌تلیوئید) که توسط حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها، لنفوسیت‌ها، هیستوسیت‌ها و سلول‌های ژانت لانگهانس گهگاهی احاطه شده‌اند؛ نکروز مرکزی به همراه دبری گرانولار بی‌شکل؛ باسیل اسید فاست
جدام	مایکوباکتریوم لپره	باسیل‌های اسید - فاست در ماکروفاژها، گرانولوم غیرپنیری
سیفیلیس	تریونما پالیدوم	گوما: ضایعه میکروسکوپییک تا ماکروسکوپییک احاطه شده توسط ماکروفاژها؛ ارشاح پلاسماسل‌ها، سلول‌های مرکز ضایعه نکروتیک هستند بدون اینکه ساختمان کلی خود را از دست داده باشند.
بیماری خراش گربه	باسیل‌های گرم منفی	گرانولوم گرد یا ستاره‌ای حاوی بقایای گرانولر در مرکز ضایعه و نوتروفیل‌های مشخص، سلول‌های غول‌آسا شایع نیستند
سارکوییدوزیس	علت بیماری مشخص نیست	گرانولوم‌های غیرپنیری همراه با تعداد زیادی ماکروفاژ فعال
بیماری کرون (بیماری التهابی روده)	واکنش ایمنی علیه باکتری‌های ناشناخته روده، و احتمالاً آنتی‌ژن‌های خودی	گهگاه تشکیل گرانولوم‌های غیرپنیری در جدار روده، همراه با ارشاح متراکمی از سلول‌های التهابی مزمن.

### اثرات سیستمیک التهاب

التهاب حتی اگر موضعی باشد با واکنش‌های سیستمیک القا شده توسط سیتوکین‌ها همراه است که در مجموع پاسخ فاز حاد<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند. هر کسی که از یک دوره شدید بیماری باکتریایی یا ویروسی رنج کشیده باشد (مثل پنومونی یا آنفلوآنزا)، تظاهرات سیستمیک التهاب حاد را تجربه کرده است. این تغییرات واکنش‌هایی به سیتوکین‌هایی هستند که تولیدشان توسط محصولات باکتریایی مثل LPS، RNA دو رشته‌ای ویروسی و سایر محرک‌های التهابی تحریک شده است. سیتوکین‌های TNF، IL-1 و IL-6 میانجی‌هایی مهم برای واکنش فاز حاد هستند؛ سایر سیتوکین‌ها و به خصوص اینترفرون نوع I نیز در واکنش مشارکت می‌کنند.

پاسخ فاز حاد شامل چندین تغییر بالینی و پاتولوژیک است:

- تب که با افزایش دمای بدن، معمولاً بین ۳۸-۴۰°C، مشخص می‌شود یکی از برجسته‌ترین تظاهرات پاسخ فاز حاد است مخصوصاً زمانی که التهاب ناشی از عفونت است. مواد ایجادکننده تب، تب‌زا<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند. افزایش دمای بدن توسط پروستاگلاندین‌هایی صورت می‌گیرد که در سلول‌های عروقی و اطراف عروقی هیپوتالاموس تولید می‌شوند. محصولات باکتریایی مثل LPS (که تب‌زای برونزاد نیز نامیده می‌شود) لکوسیت‌ها را تحریک می‌کنند تا سیتوکین‌هایی مانند TNF و IL-1 (که تب‌زای درونزاد نامیده می‌شوند) را ترشح کنند که آنزیم‌های تبدیل‌کننده

اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها (سیکلو اکسیژنازها) را افزایش می‌دهند. در هیپوتالاموس، پروستاگلاندین‌ها مخصوصاً PGE<sub>2</sub> با تحریک تولید میانجی‌های عصبی سبب تنظیم مجدد دمای بدن در سطحی بالاتر می‌شوند. NSAIDها از جمله آسپرین با مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها تب را کاهش می‌دهند. نقش داشتن تب در پاسخ حفاظتی میزبان و چگونگی آن هنوز نامشخص باقی مانده است. پروتئین‌های فاز حاد پروتئین‌هایی پلاسمایی هستند که اغلب در کبد سنتز می‌شوند و غلظت‌های پلاسمایی آنها به عنوان بخشی از پاسخ به محرک‌های التهابی چند صد برابر افزایش پیدا می‌کند. سه تا از شناخته‌شده‌ترین این پروتئین‌ها عبارتند از: پروتئین واکنشی C (CRP)، فیبرینوژن، و پروتئین آمیلوئید A سرم (SAA). سنتز این مولکول‌ها در هپاتوسیت‌ها توسط سیتوکین‌ها تحریک می‌شود. بسیاری از پروتئین‌های فاز حاد نظیر CRP و SAA به دیواره سلولی میکروب‌ها متصل شده و به عنوان اپسونین عمل کرده و باعث تثبیت کمپلمان می‌شوند. فیبرینوژن به گلبول‌های قرمز متصل می‌شود و موجب می‌شود به صورت پشته‌هایی کنار هم قرار بگیرند (rouleaux)<sup>۲</sup> که در واحد گرانول سرعتر از گلبول‌های قرمز منفرد رسوب می‌کنند. این اساس اندازه‌گیری سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) به عنوان یک آزمون ساده برای پاسخ

1- acute phase response

2- pyrogen

۳- ستونی از سکه‌ها که پشت سر هم قرار گرفته‌اند.

سفید گردش خون (لکونی) همراه هستند.

- سایر تظاهرات پاسخ فاز حاد عبارتند از: افزایش ضربان قلب و فشار خون، کاهش تعریق، عمدتاً به دلیل انتقال جریان خون از پوست به بسترهای عروقی عمقی به منظور به حداقل رساندن اتلاف حرارت از راه پوست، لوز شدید<sup>۱</sup>، لوز خفیف<sup>۲</sup>، بی‌اشتهایی، بی‌خوابی، و بی‌حالی احتمالاً به دلیل تأثیر سیتوکین‌ها بر روی سلول‌های مغزی.

در عفونت‌های باکتریایی شدید (سپسیس)، حضور مقادیر فراوانی از باکتری‌ها و تولیداتشان در خون باعث تولید مقادیر قابل توجهی از چند سیتوکین، به خصوص TNF و IL-1 می‌شود. سطوح خونی بالای سیتوکین‌ها باعث بروز اختلالات بالینی و پاتولوژیک گسترده‌ای می‌شود؛ به عنوان نمونه می‌توان به انعقاد منتشر داخل عروقی، شوک هیپوتانسیو، و اختلالات متابولیک از جمله مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی اشاره کرد. این سه گانه بالینی تحت عنوان شوک سپتیک شناخته می‌شود و با جزئیات بیشتری در فصل ۴ مورد بحث قرار می‌گیرد. سندرمی مشابه شوک سپتیک ممکن است به عنوان عارضه یک اختلال غیر عفونی مانند سوختگی شدید، تروما، پانکراتیت، و سایر شرایط دشوار بروز پیدا کند. مجموعه این واکنش‌ها سندرم پاسخ التهابی سیستمیک<sup>۴</sup> (SIRS) نامیده می‌شود.

در ادامه به بررسی فرآیند ترمیم خواهیم پرداخت که پاسخی التیام‌بخش برای آسیب بافتی ایجاد شده به دنبال التهاب یا سایر علل می‌باشد.

## خلاصه

### اثرات سیستمیک التهاب

- تب: سیتوکین‌های (TNF و IL-1) تولید پروستاگلاندین‌ها در هیپوتالاموس را تحریک می‌کنند.
- تولید پروتئین‌های مرحله حاد: پروتئین واکنشی C، بقیه پروتئین‌ها؛ سنتز توسط سیتوکین‌های (IL-6 و بقیه سیتوکین‌ها) تحریک شده و بر سلول‌های کبد تأثیر می‌کنند.
- لکوسیتوز: سیتوکین‌ها (فاکتورهای محرک کلونی) تولید لکوسیت‌ها از پیش‌سازهای مغزاستخوان را تحریک می‌کنند.

التهابی ایجاد شده توسط هر محرکی می‌باشد. پروتئین‌های فاز حاد در جریان التهاب حاد اثرات سودمندی دارند اما تولید طولانی مدت این پروتئین‌ها (به خصوص SAA) در جریان التهاب مزمن در برخی موارد می‌تواند باعث آمیلوئیدوز ثانویه بشود (فصل ۵). سطوح سرمی افزایش یافته CRP شاخصی برای خطر افزایش یافته انفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری است. این امر پذیرفته شده است که التهاب درگیرکننده پلاکت‌های آترواسکلروزی در شریان‌های کرونری فرد را نسبت به ترومبوز و انفارکت متعاقب آن مستعد می‌کند. پیتید دیگری که تولیدش در جریان پاسخ فاز حاد افزایش می‌یابد، پیتید تنظیم‌کننده آهن یا هپسیدین<sup>۱</sup> است. افزایش مزمن غلظت پلاسمایی هپسیدین، میزان در دسترس بودن آهن را کاهش می‌دهد و مسئول آئمی مرتبط با التهاب مزمن می‌باشد (فصل ۱۲).

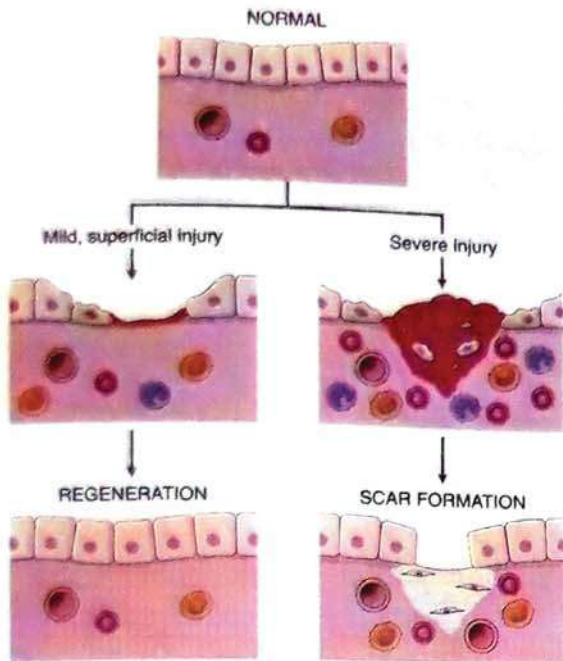
- لکوسیتوز یکی از ویژگی‌های شایع واکنش‌های التهابی به خصوص واکنش‌های ایجاد شده به وسیله عفونت باکتریایی است. تعداد لکوسیت‌ها معمولاً تا حد ۲۰,۰۰۰-۱۵,۰۰۰ سلول در هر میلی‌لیتر افزایش پیدا می‌کند ولی گاهی به طور استثنایی تا حد ۴۰,۰۰۰-۱۰۰,۰۰۰ نیز افزایش می‌یابد که آن را واکنش شبه لوسمی می‌نامند، زیرا تعداد گلبول‌های سفید در آن مشابه تعداد آنها در لوسمی می‌باشد و باید حتماً از آن افتراق داده شود. لکوسیتوز در ابتدا به علت تسریع آزاد شدن سلول‌ها از ذخیره سلولی پسامیتوزی مغز استخوان (به علت اثر سیتوکین‌ها از جمله TNF و IL-1) بوده و بنابراین همراه با افزایش تعداد بیشتری از نوتروفیل‌های نابالغ در خون (شیفت به چپ) می‌باشد. تداوم عفونت نیز با افزایش تولید فاکتورهای محرک کلونی (CSFs)، تکثیر پیش‌سازها در مغز استخوان را تحریک می‌کند. بنابراین در صورت پایدار ماندن عفونت، برون‌ده لکوسیتی مغز استخوان افزایش می‌یابد؛ اثری که معمولاً بیش از میزان لازم برای جبران سلول‌های از دست رفته در جریان التهاب می‌باشد. (بحث پیرامون لکوسیتوز در فصل ۱۲ را نیز ببینید) اکثر عفونت‌های باکتریایی باعث افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در خون می‌شوند که نوتروفیلی نامیده می‌شود. عفونت‌های ویروسی مانند مونونوکلئوز عفونی، اوریون، و سرخجه باعث افزایش خالص تعداد لنفوسیت‌ها (لنفوسیتوز) می‌شوند. در برخی از آلرژی‌ها و عفونت‌های انگلی، تعداد ائوزینوفیل‌های خون افزایش پیدا می‌کند و ائوزینوفیلی ایجاد می‌کند. برخی عفونت‌ها (تب تیفوئید و عفونت ناشی از برخی ویروس‌ها، ریکتزیاها و برخی تک‌یاخته‌ها) با کاهش تعداد گلبول‌های

1- hepcidin

2- rigors

3- chills

4- systemic inflammatory response syndrome



شکل ۲۳-۳ مکانیسم‌های ترمیم بافتی: بازسازی و تشکیل بافت جوشگاهی. به دنبال آسیب خفیف که اپی‌تلیوم را درگیر می‌کند، اما به بافت زیرین آسیبی وارد نمی‌شود، ترمیم به دنبال بازسازی رخ می‌دهد، اما پس از آسیب شدیدتر که طی آنها بافت همبندی نیز آسیب می‌بیند، ترمیم توسط شکل‌گیری بافت جوشگاهی رخ می‌دهد.

کار برده می‌شود؛ فیبروز در میوکارد به دنبال نکروز ایسکمیک گسترده (انفارکتوس) نیز رخ دهد. اگر فیبروز در فضایی بافتی که با اکزودای التهابی اشغال شده است رخ دهد، سازماندهی (ارگانیزاسیون) نامیده می‌شود (مثل پنومونی ارگانیزه که ریه را تحت تأثیر قرار می‌دهد).

پس از بسیاری از انواع شایع آسیب هر دو فرآیند رژنراسیون و تشکیل اسکار با درجات متفاوتی در ترمیم نهایی سهیم هستند. هر دو فرآیند شامل تکثیر سلول‌های گوناگون، و برهم‌کنش نزدیک بین سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی (ECM) می‌باشند. نخست مکانیسم‌های کلی تکثیر سلولی و رژنراسیون را مورد بحث قرار می‌دهیم و سپس به بررسی جنبه‌های چشمگیر رژنراسیون و ترمیم به وسیله تشکیل اسکار می‌پردازیم و با توصیف التیام زخم پوستی و فیبروز (تشکیل اسکار) در اندام‌های پارانشیمی به عنوان نمونه‌هایی از فرآیند ترمیم بحث را پایان می‌دهیم.

### باززایی سلول و بافت

باززایی سلول‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده شامل تکثیر سلولی است

• در برخی عفونت‌های شدید، شوک سپتیک، افت فشارخون، انعقاد منتشر داخل‌عروقی، اختلالات متابولیک، توسط مقادیر بالای TNF و سایر سیتوکین‌ها تحریک می‌گردد.

## ترمیم بافت

### مروری بر ترمیم بافت

آن چه برای بقای موجود زنده حیاتی است توانایی ترمیم آسیب‌هایی است که به علت عوامل سمی و التهابی ایجاد می‌شوند. در حقیقت پاسخ التهابی به میکروب‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده نه تنها موجب حذف این خطرات می‌شود بلکه روند ترمیم را نیز به کار می‌اندازد.

ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده توسط دو واکنش صورت می‌گیرد: باززایی (رژنراسیون) با تکثیر سلول‌های باقی مانده (آسیب ندیده) و بلوغ سلول‌های بنیادی بافت، و تجمع بافت همبند برای تشکیل بافت جوشگاهی (اسکار) (شکل ۲۳-۳).

• رژنراسیون. برخی از بافت‌ها توانایی جایگزین کردن اجزای آسیب‌دیده و بازگشت به وضعیت طبیعی را دارا هستند؛ این فرآیند رژنراسیون (باززایی) نام دارد. رژنراسیون با تکثیر سلول‌هایی که از آسیب نجات یافته‌اند و ظرفیت تکثیری خود را حفظ کرده‌اند رخ می‌دهد؛ به عنوان نمونه می‌توان به این موارد اشاره کرد: اپی‌تلیوم سریعاً تقسیم‌شونده پوست و روده، و برخی اندام‌های پارانشیم به ویژه کبد. در سایر موارد ممکن است سلول‌های بنیادی بافت در جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده مشارکت کنند. با وجود اینکه جانوران رده پایین‌تری مثل سمندرها و ماهی می‌توانند کل یک اندام یا زائده را از نو تولید کنند، پستانداران ظرفیت محدودی در باززایی بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده دارند و تنها برخی اجزای بیشتر بافت‌ها می‌توانند کاملاً خود را بازسازی کنند.

• رسوب بافت همبند (تشکیل اسکار). اگر بافت‌های آسیب‌دیده توانایی جبران‌پذیری کامل را نداشته باشند، یا ساختارهای حفاظتی بافت به شدت آسیب‌دیده باشند، ترمیم با رسوب بافت همبند (فیبرو) صورت می‌گیرد؛ فرآیندی که ممکن است منجر به شکل‌گیری اسکار (بافت جوشگاهی) بشود. اگرچه اسکار فیبری طبیعی نیست اما پایداری ساختاری مناسبی فراهم می‌کند تا بافت آسیب‌دیده معمولاً بتواند به عملکرد خود بپردازد. واژه فیبروز اغلب برای توصیف رسوب بیش از حد کلاژن که در ریه‌ها، کبد، کلیه، و سایر اندام‌ها به دنبال التهاب مزمن رخ می‌دهد به

که توسط عوامل رشد به حرکت در می آید و وابستگی حیاتی به تمامیت ماتریکس خارج سلولی دارد؛ این باززایی شامل تکامل سلول‌های بالغ از سلول‌های بنیادی نیز می‌شود. پیش از توصیف نمونه‌هایی از ترمیم به وسیله باززایی، به بررسی کنترل کنترل تکثیر سلولی در این فرآیند می‌پردازیم. اصول کلی تکثیر سلول در فصل ۱ به‌طور خلاصه بیان شدند.

### تکثیر سلول: پیام‌ها و مکانیسم‌های کنترلی

در جریان ترمیم بافت انواع مختلف سلول‌ها تکثیر می‌شوند که عبارتند از: بقایای بافت آسیب‌دیده (که تلاش می‌کند ساختار طبیعی را باز یابد)، سلول‌های اندوتلیال عروقی (برای ایجاد عروق جدیدی که مواد مغذی مورد نیاز فرآیند ترمیم را تأمین می‌کنند)، و فیبروبلاست‌ها (منبع بافت فیبری که اسکار را شکل می‌دهد تا نقایصی که توسط باززای قابل‌اصلاح نیستند را پر کنند).

توانایی بافت‌ها در ترمیم خود تا حدودی با ظرفیت تکثیری درونی شان مشخص می‌شود. در برخی از بافت‌ها (که گاهی اوقات بافت‌های ناپایدار نامیده می‌شوند)، سلول‌ها به شکلی مداوم از دست می‌روند و همواره باید به وسیله سلول‌های جدیدی که از سلول‌های بنیادی بافت و پیش‌سازهای نابالغی که به سرعت تکثیر می‌شوند منشأ می‌گیرند، جایگزین گردند. این نوع از بافت‌ها شامل این موارد می‌شوند: سلول‌های خون‌ساز مغز استخوان و بسیاری از اپی‌تلیوم‌های سطحی مانند لایه‌های قاعده‌ای اپی‌تلیوم سنگفرشی پوست، حفره دهانی، واژن، و سرویکس؛ اپی‌تلیوم‌های مکعبی مجاری تخلیه‌کننده اندام‌های برون ریز (عدد بزاقی، پانکراس، مجرای صفراوی)؛ اپی‌تلیوم استوانه‌ای دستگاه گوارش، رحم، و لوله‌های فالوپ؛ و اپی‌تلیوم ترانزیشنال مجرای ادراری. این بافت‌ها تا زمانی که ذخیره سلول‌های بنیادی دست نخورده باقی بماند، می‌توانند به راحتی بعد از آسیب باززایی شوند.

سایر بافت‌ها (که بافت‌های پایدار نامیده می‌شوند) از سلول‌هایی ساخته شده‌اند که به‌طور طبیعی در مرحله  $G_0$  چرخه سلولی قرار دارند و تکثیر نمی‌شوند، اما قادرند در پاسخ به آسیب یا ازدست‌رفتن توده بافتی، تقسیم شوند. این بافت‌ها عبارتند از: پارانشیم بیشتر اندام‌های توپر مانند کبد، کلیه، و پانکراس. سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، و سلول‌های عضله صاف نیز به‌طور طبیعی خاموش هستند اما می‌توانند در پاسخ به عوامل رشد تکثیر شوند؛ واکنشی که در ترمیم زخم بسیار با اهمیت است. برخی از بافت‌ها (که بافت‌های دائمی<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند) سلول‌هایی دارند که کاملاً تمایز یافته می‌باشند و اصلاً تکثیر نمی‌شوند، مثل بخش عمده نوروها و سلول‌های عضله قلب.

آسیب وارد شده به این بافت‌ها برگشت‌ناپذیر است و به دلیل اینکه سلول‌ها توانایی باززایی ندارند منجر به تشکیل اسکار می‌گردد. سلول‌های عضله اسکلتی معمولاً غیر قابل تقسیم در نظر گرفته می‌شوند، اما سلول‌های اقماری چسبنده به غلاف اندومیزیال ظرفیت باززایی اندکی برای عضله ایجاد می‌کنند.

تکثیر سلول به وسیله پیام‌های رسیده از عوامل رشد و ماتریکس خارج سلولی به پیش رانده می‌شود. عوامل رشد مختلف بسیاری شرح داده شده‌اند که برخی از آنها بر روی انواع متعددی از سلول‌ها اثر می‌گذارند، در حالی که سایرین برای هر نوع سلول اختصاصی هستند (فصل ۱). عوامل رشد معمولاً به وسیله سلول‌های نزدیک محل آسیب تولید می‌شوند. مهم‌ترین منابع این عوامل رشد ماکروفاژهایی هستند که در اثر آسیب بافتی فعال شده‌اند، اما سلول‌های اپی‌تلیال و استرومایی نیز برخی از این عوامل را تولید می‌کنند. چندین عامل رشد به پروتئین‌های ECM متصل می‌شوند و در محل آسیب بافتی با غلظت‌های بالایی حضور می‌یابند. تمامی عوامل رشد مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که در نهایت تغییراتی را در بیان ژن باعث می‌شوند و این تغییرات به نوبه خود سلول را به سمت چرخه سلولی هدایت می‌کنند و از بیوستیز مولکول‌ها و اندامک‌هایی که برای تقسیم سلولی مورد نیاز هستند، حمایت می‌کنند (فصل ۱). سلول‌ها علاوه بر پاسخ دادن به عوامل رشد، از اینتگرین‌ها برای اتصال به پروتئین‌های ECM استفاده می‌کنند؛ پیام‌های رسیده از اینتگرین‌ها نیز می‌توانند تکثیر سلولی را تحریک کنند.

در فرآیند باززایی، تکثیر سلول‌های باقی مانده با تکامل سلول‌های بالغ از سلول‌های بنیادی تکمیل می‌گردد. در فصل ۱ انواع اصلی سلول‌های بنیادی را تشریح کردیم. در بالغین مهم‌ترین سلول‌های بنیادی برای باززایی بافت بعد از آسیب، سلول‌های بنیادی بافتی هستند. این سلول‌های بنیادی در شکاف‌هایی تخصص‌یافته زندگی می‌کنند و این باور وجود دارد که آسیب پیام‌هایی را در این شکاف‌ها ایجاد می‌کند که سلول‌های خاموش را فعال می‌کند تا تکثیر شوند و به سلول‌های بالغی تمایز یابند که جمعیت سلولی بافت آسیب‌دیده را دوباره تشکیل می‌دهند.

### مکانیسم‌های باززایی بافت

اهمیت باززایی در جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده بر اساس انواع مختلف بافت و شدت آسیب وارده متفاوت است.

• در اپی‌تلیوم‌های روده و پوست، سلول‌های آسیب‌دیده به

هیپاتوسیت‌های باقی مانده و تشکیل جمعیت مجددی از منشأ سلول‌های پیش‌ساز. اینکه کدام مکانیسم نقش اصلی را ایفا می‌کند به ماهیت آسیب بستگی دارد.

- **تکثیر هیپاتوسیت‌ها به دنبال هیپاتکتومی نسبی.** در انسان برداشتن تا ۹۰٪ کبد با تکثیر هیپاتوسیت‌های باقی‌مانده قابل اصلاح است. این فرآیند به وسیله سیتوکین‌هایی مانند IL-6 که توسط سلول‌های کوپفر تولید شده است، و عوامل رشدی مانند عامل رشد هیپاتوسیت (HGF) که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها تولید می‌شود، به پیش می‌رود.

- **بازسازی کبد به وسیله سلول‌های پیش‌ساز.** در شرایطی که ظرفیت بازسازی هیپاتوسیت‌ها آسیب دیده است، مثلاً بعد از آسیب مزمن کبدی یا التهاب، سلول‌های پیش‌ساز موجود در کبد تجدید جمعیت می‌کنند. در جوندگان این سلول‌های پیش‌ساز سلول‌های بیضی نامیده می‌شوند؛ دلیل این نامگذاری شکل هسته آنها است. برخی از این سلول‌های پیش‌ساز در شکاف‌هایی تخصص یافته به نام کانال‌های هرننگ<sup>۲</sup> ساکن هستند؛ این کانال‌ها در محل اتصال کانالیکول‌های صفراوی به مجاری صفراوی بزرگتر قرار دارند. پیام‌هایی که موجب تکثیر سلول‌های پیش‌ساز و تمایز آنها به هیپاتوسیت‌های بالغ می‌شوند موضوع تحقیقات در حال اجرا می‌باشند.

## خلاصه

### ترمیم به وسیله باززایی

- بافت‌های مختلف از این موارد تشکیل یافته‌اند: سلول‌هایی که همواره تقسیم می‌شوند (اپی‌تلیوم‌ها، بافت‌های خون‌ساز)، سلول‌هایی که در حالت طبیعی خاموش هستند اما توانایی تکثیر شدن دارند (بیشتر اندام‌های پارانشیمی)، و سلول‌هایی که تقسیم نمی‌شوند (نورون‌ها، عضلات قلبی و اسکلتی). ظرفیت باززایی یک بافت به ظرفیت‌های تکثیری سلول‌های سازنده‌اش بستگی دارد.
- تکثیر سلول در کنترل چرخه سلول قرار دارد و توسط عوامل رشد و برهم‌کنش‌های سلول با ماتریکس خارج سلولی تحریک می‌شود.

سرعت با تکثیر سلول‌های باقی مانده و تمایز سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی بافت جایگزین می‌شوند؛ البته مشروط به اینکه غشایی پایه زیرین دست نخورده باقی مانده باشد. سلول‌های اپی‌تلیال باقی‌مانده عوامل رشدی تولید می‌کنند که در این فرآیندها دخیل می‌باشند. سلول‌های تازه تولید شده مهاجرت می‌کنند تا نقص ایجاد شده توسط آسیب را پر کنند و تمامیت بافت را مجدداً به آن برگردانند (شکل ۲۳-۳).

- **باززایی بافت در اندام‌های پارانشیمی** که سلول‌هایشان ظرفیت تکثیر دارند نیز رخ می‌دهد، اما به جز در کبد در سایر اندام‌ها این فرآیند محدود است. پانکراس، آدرنال، تیروئید، و ریه ظرفیت باززایی اندکی دارند. برداشتن یک کلیه به روش جراحی، پاسخی جبرانی را در کلیه باقی مانده برمی‌انگیزد که شامل هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های مجرای نزدیک می‌باشد. مکانیسم‌های زمینه‌ای این پاسخ ناشناخته‌اند، اما احتمالاً شامل تولید موضعی عوامل رشد و برهم‌کنش‌های سلول‌ها با ECM می‌باشند. ظرفیت غیر طبیعی کبد در باززایی آن را به الگویی با ارزش برای مطالعه این فرآیند تبدیل کرده است (همان طور که در زیر شرح داده شده است).

بازگرداندن ساختار طبیعی بافت تنها زمانی امکان‌پذیر است که بافت باقی مانده از نظر ساختاری دست نخورده باقی مانده باشد؛ مثلاً بعد از برداشتن بخشی از کبد به روش جراحی. در مقابل اگر بافت در اثر عفونت یا التهاب آسیب ببیند، بازسازی ناکامل خواهد بود و با تشکیل اسکار همراه می‌شود. به عنوان نمونه تخریب وسیع کبد همراه با فروپاشی چهارچوب رتیکولین (مانند آنچه در آبسه‌های کبدی رخ می‌دهد)، حتی اگر سلول‌های باقی‌مانده کبدی ظرفیت باززایی را دارا باشند، منجر به تشکیل اسکار می‌گردد.

### بازسازی کبد

کبد انسان ظرفیت چشمگیری برای بازسازی دارد، همانند آنچه در رشد بعد از هیپاتکتومی نسبی دیده می‌شود؛ این جراحی ممکن است برای برداشتن تومور یا پیوند کبد از دهنده زنده انجام پذیرد. شکل افسانه‌ای باززایی کبد در رشد مجدد کبد پرومیتئوس<sup>۱</sup> دیده می‌شود که هر روز توسط عقاب فرستاده شده از سوی زئوس<sup>۲</sup> خورده می‌شد؛ این کار به عنوان مجازاتی برای دزدیدن راز آتش انجام شده بود و کبد پرومیتئوس هر شب باز رشد می‌کرد. حقیقت هنوز هم شگفت‌آور است اما کمتر از این داستان.

بازسازی کبد توسط دو مکانیسم اصلی انجام می‌شود: تکثیر

1- Prometheus یونان باستان

2- Zeus یونان باستان

3-canals of Hering

• بازسازی کبد مثالی کلاسیک از ترمیم به وسیله باززایی است. این روند توسط سیتوکین ها و عوامل رشدی آغاز می شود که در پاسخ به ازدست رفتن توده کبد و التهاب تولید می شوند. در موقعیت های گوناگون بازسازی ممکن است از طریق تکثیر هپاتوسیت های زنده مانده یا تجدید جمعیت سلول های پیش ساز رخ دهد.

### ترمیم با اسکارگذاری (بافت جوشگاهی)

اگر ترمیم به تنهایی با کمک باززایی امکان پذیر نباشد، با جایگزین شدن سلول های آسیب دیده توسط بافت همبند صورت می گیرد که موجب شکل گیری اسکار (بافت جوشگاهی) می شود؛ هم چنین ممکن است ترکیبی از باززایی سلول های باقی مانده و تشکیل اسکار رخ دهد. همان طور که پیش از این گفته شد، اگر آسیب بافتی شدید یا مزمن باشد و به سلول های پارانشیمی و اپی تلیومی و نیز چهارچوب بافت همبند صدمه وارد کند، یا اگر سلول هایی که تقسیم نمی شوند آسیب ببینند، بافت اسکار تشکیل می شود. بر خلاف بازسازی که شامل بازگرداندن اجزای بافت است، تشکیل بافت جوشگاهی پاسخی است که در آن به جای بازسازی بافت، بافت "وصله" زده می شود. واژه اسکار اغلب در ارتباط با التیام زخم در پوست به کار برده می شود اما ممکن است برای توصیف جایگزین شدن سلول های پارانشیمی به وسیله کلاژن در هر بافتی نیز مورد استفاده قرار بگیرد؛ مانند آنچه در قلب بعد از انفارکتوس میوکارد رخ می دهد.

### مراحل تشکیل بافت جوشگاهی

ترمیم با کمک رسوب بافت همبند شامل مجموعه ای از مراحل پی در پی است که به دنبال آسیب بافتی رخ می دهند (شکل ۲۴-۳).

• با گذشت دقایقی از شروع آسیب یک تپوی هموستازی متشکل از پلاکت ها (فصل ۴) تشکیل می شود که جلوی خون ریزی را گرفته و داربستی برای ارتشاح سلول های التهابی فراهم می کند.

• التهاب. این مرحله ترکیبی از پاسخ های معمول التهابی حاد و مزمن است. محصولات شکست حاصل از فعال شدن کمپلمان، کموکین های رها شده از پلاکت های فعال و سایر واسطه های تولید شده در محل آسیب در نقش مواد جاذب شیمیایی وارد عمل می شوند و نوتروفیل ها و مونوسیت ها را (در طی ۶ تا ۴۸ ساعت بعدی) به محل فرا می خوانند. همان طور که پیش از این شرح داده شد، این سلول های

التهابی عوامل مهاجم را حذف می کنند (مثل میکروب هایی که به زخم وارد شده اند) و بقایای به جا مانده را پاکسازی می کنند. ماکروفاژها بازیگرهای سلولی اصلی در فرآیند ترمیم هستند؛ ماکروفاژهای M1 میکروب ها و بافت های نکروزه را پاکسازی می کنند و در طی یک حلقه پسخوراند مثبت، التهاب را تقویت می کنند، و ماکروفاژهای M2 عوامل رشدی را تولید می کنند که تکثیر انواع بسیاری از سلول ها در مرحله بعدی ترمیم را تحریک می کنند. به محض پاک شدن عوامل آسیب رسان و سلول های نکروزه، التهاب بر طرف می شود؛ چگونگی خاموش شدن شعله التهاب در بسیاری از موقعیت های آسیب هنوز به خوبی مشخص نشده است.

• تکثیر سلول. در مرحله بعدی که تا ۱۰ روز طول می کشد، انواع مختلفی از سلول ها از جمله سلول های اپی تلیال، سلول های اندوتلیال و سایر سلول های عروقی، و فیبروبلاست ها تکثیر می شوند و به نزدیکی زخمی که اینک تمیز شده است مهاجرت می کنند. هر نوع عملکرد منحصر به فردی دارد.

• سلول های اپی تلیال به عوامل رشدی که به شکل موضعی تولید شده اند پاسخ می دهند و بر روی زخم مهاجرت می کنند تا آن را بپوشانند.

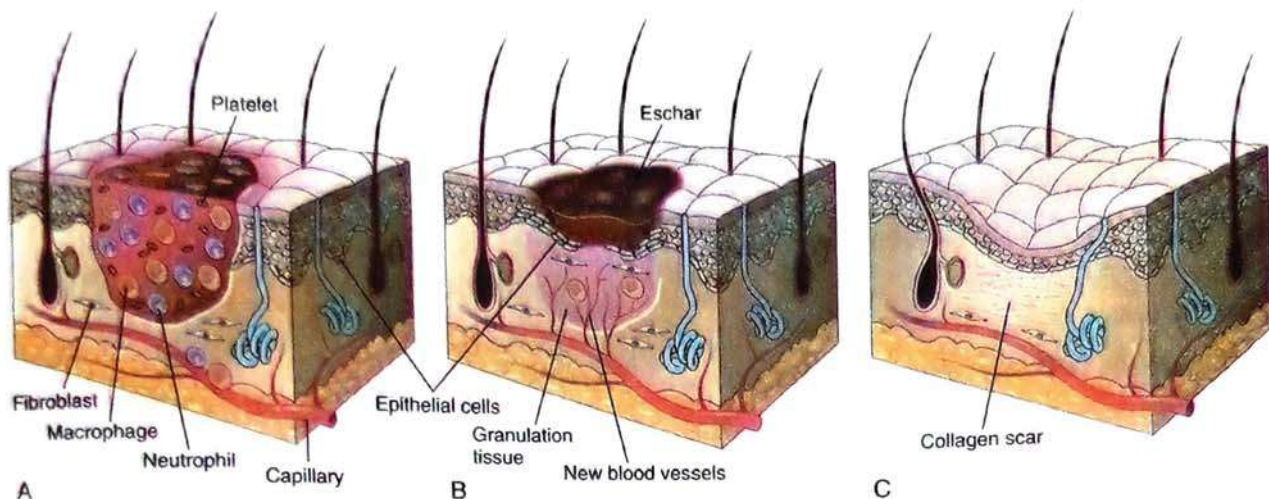
• سلول های اندوتلیال و سایر سلول های عروقی تکثیر می شوند تا عروق خونی جدید را بسازند؛ این فرآیند آنژیوژنز نام دارد. به دلیل اهمیت این فرآیند در پاسخ های فیبرولوژیک میزبان و در بسیاری از شرایط پاتولوژیک، در ادامه با جزئیات بیشتر شرح داده می شود.

• فیبروبلاست ها تکثیر شده و به محل آسیب مهاجرت می کنند و بر روی رشته های کلاژن قرار می گیرند و اسکار را شکل می دهند.

• ترکیب فیبروبلاست های در حال تکثیر، بافت همبند سست، عروق خونی جدید و سلول های پراکنده التهابی مزمن نوعی بافت را می سازد که منحصر به زخم های در حال التیام است و بافت گرانولاسیون<sup>۱</sup> نامیده می شود. این نام از ظاهر صورتی، نرم و گرانولار آن منشاء می گیرد، مانند آنچه در زیر دلمه<sup>۲</sup> یک زخم پوستی مشاهده می شود.

• بازسازی. بافت همبندی که به وسیله فیبروبلاست ها رسوب یافته است، اسکار فیبری پایداری تولید می کند. این فرآیند ۲ تا ۳ هفته بعد از آسیب آغاز می شود و ممکن است برای ماه ها یا سال ها ادامه پیدا کند.

1- granulation tissue



شکل ۲۴-۳ مراحل ترمیم به وسیله تشکیل اسکار: التیام یک زخم بزرگ پوستی. این مثالی از التیام ثانویه است. (A) توبی هموستازی و التهاب. (B) تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال؛ شکل‌گیری بافت گرانولاسیون با رشد عروق و تکثیر فیبروبلاست‌ها. (C) بازسازی برای تولید اسکار فیبری.

- اتساع عروقی در پاسخ به NO و افزایش نفوذپذیری عروق توسط VEGF
- جدا شدن پری‌سیت‌ها از سطح غیر مجرای<sup>۱</sup> و شکسته شدن غشای پایه برای اجازه دادن به شکل‌گیری یک جوانه عروقی
- مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به سمت محل آسیب بافتی
- مهاجرت سلول‌های اندوتلیال بلافاصله پشت سر "نوک" تشکیل شده از سلول‌های مهاجر
- بازسازی به صورت لوله‌های مویرگی
- فراخوانی سلول‌های پری‌اندوتلیال (پری‌سیت‌های مویرگ‌های کوچک و سلول‌های عضلات صاف عروق بزرگتر) برای ساختن رگی بالغ
- سرکوب تکثیر و مهاجرت اندوتلیوم و رسوب غشای پایه

این احتمال مطرح شده است که سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیومی در مغز استخوان حضور دارند و برای تشکیل عروق جدید می‌توان آنها را فراخواند. با این حال احتمالاً این سلول‌ها نقش بسیار اندکی (اگر نقشی داشته باشند) در آنژیوژنز همراه با التیام بیشتر زخم‌ها بازی می‌کنند.

فرآیند آنژیوژنز چندین مسیر پیام‌رسانی، برهم‌کنش‌های سلول - سلول، پروتئین‌های ECM، و آنزیم‌های بافتی را شامل می‌شود.

التیام زخم‌های پوستی را می‌توان به دو دسته تقسیم‌بندی کرد: التیام اولیه (جوش خوردن اولیه) که به بازسازی اپی‌تلیوم با حداقل اسکار اشاره دارد، مانند آن چه در برش‌های جراحی که خوب کنار هم قرار گرفته‌اند مشاهده می‌شود؛ و التیام ثانویه (جوش خوردن ثانویه) که به زخم‌های بزرگتری اشاره دارد که با ترکیبی از بازسازی و اسکار ترمیم می‌شوند. به دلیل اینکه فرآیندهای اساسی دخیل در هر دو نوع التیام زخم از بازسازی تا اسکارگذاری به هم پیوسته هستند، ما در بحث خود پیرامون وقایع کلیدی ترمیم بافت، آنها را از هم تفکیک نمی‌کنیم.

### آنژیوژنز (رگ زایی)

آنژیوژنز به فرآیند تکوین عروق خونی جدید از عروق موجود گفته می‌شود. آنژیوژنز فرآیند بسیار مهمی در روند التیام محل‌های آسیب‌دیده، پیدایش جریان خون جانبی در محل‌های ایسکمی، و فراهم کردن امکان افزایش تومورها به میزانی فراتر از حدودی که توسط عروق خونی اولیه آن‌ها خون‌رسانی می‌شود، به حساب می‌آید. تلاش‌های بسیاری برای فهم مکانیسم‌های آنژیوژنز انجام شده است و درمان‌هایی جهت تقویت این فرآیند (مثلاً جهت بهبود خون‌رسانی به قلبی که به علت آترواسکلروز آسیب دیده است) یا مهار آن (به منظور جلوگیری از رشد تومور یا رشد پاتولوژیک عروق خونی در دژنراسیون مرطوب ماکولار چشم) توسعه یافته‌اند.

آنژیوژنز شامل تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود است و مراحل زیر را در بر می‌گیرد (شکل ۲۵-۳):

می‌کنند: PDGF، سلول‌های عضله صاف را فرا می‌خواند و  $TGF-\beta$  تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را سرکوب می‌کند و تولید پروتئین‌های ECM را افزایش می‌دهد.

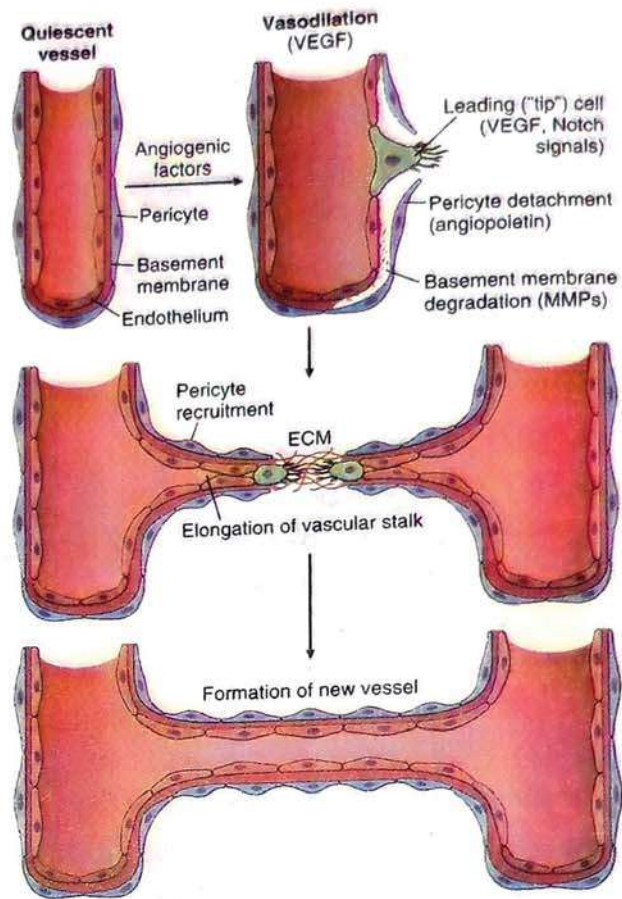
- پیام‌رسانی Notch. مسیر پیام‌رسانی Notch از طریق برقراری ارتباط متقاطع با VEGF جوانه زدن و منشعب شدن عروق جدید را تنظیم می‌کند و به این ترتیب اطمینان می‌یابد که عروق تازه تشکیل شده فضای مناسب برای عرضه کافی خون به بافت در حال التیام را دارا هستند.
- پروتئین‌های ECM در فرآیند جوانه زدن عروق در آنژیوژنز شرکت می‌کنند؛ این کار را عمدتاً از طریق برهم کنش با گیرنده‌های اینتگرین سلول‌های اندوتلیال و با ایجاد داربستی برای رشد عروق انجام می‌دهند.
- آنزیم‌های موجود در ECM به خصوص ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)، ECM را تجزیه می‌کنند تا اجازه بازسازی و گسترش لوله عروقی را فراهم کنند.

عروق تازه تشکیل شده به چند دلیل نشت‌پذیرند: اتصالات ناکامل بین سلول‌های اندوتلیال، VEGF (عامل رشدی که آنژیوژنز را به پیش می‌برد) نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد. این نشت‌پذیری تا حدودی مسئول ادمی است که ممکن است در زخم‌های در حال التیام برای مدتی طولانی‌تر بعد از برطرف شدن پاسخ التهابی حاد دیده شود.

#### فعال شدن فیبروبلاست‌ها و رسوب بافت همبند

ته‌نشین شدن بافت همبند طی دو مرحله رخ می‌دهد: (۱) مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها در محل آسیب و (۲) رسوب پروتئین‌های ECM که توسط این سلول‌ها تولید شده‌اند. این فرآیندها به وسیله سیتوکین‌ها و عوامل رشدی که به طور موضعی تولید شده‌اند (از جمله PDGF،  $FGF-2$  و  $TGF-\beta$ ) هماهنگ می‌شوند. منابع اصلی این فاکتورها سلول‌های التهابی و به ویژه ماکروفاژهای فعال شده از مسیر جایگزین ( $M2$ ) هستند که در محل‌های آسیب دیده ارتشاح پیدا می‌کنند.

فیبروبلاست‌ها در پاسخ به سیتوکین‌ها و عوامل رشد از لبه وارد زخم می‌شوند و به سمت مرکز آن مهاجرت می‌کنند. برخی از این سلول‌ها ممکن است به سلول‌هایی به نام میوفیبروبلاست تمایز پیدا کنند که حاوی اکتین عضله صاف هستند و فعالیت انقباضی افزایش یافته‌ای دارند و وظیفه‌شان نزدیک کردن زخم از طریق کشیدن لبه‌های زخم به سمت مرکز آن است. فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌های فعال شده، فعالیت سنتتیک خود را نیز افزایش می‌دهند و پروتئین‌های بافت همبندی و به خصوص کلاژن را تولید می‌کنند؛ کلاژن جزء اصلی اسکار کاملاً تکامل یافته است.



شکل ۲۵-۳ آنژیوژنز. در جریان ترمیم بافت اساساً آنژیوژنز از طریق جوانه زدن عروق جدید صورت می‌گیرد. مراحل فرآیند و پیام‌های اصلی درگیر نشان داده شده‌اند. عروق تازه تشکیل شده به عروق دیگر متصل می‌گردند (نشان داده نشده) تا یک بستر عروقی جدید تشکیل دهند.

- عوامل رشد VEGF. VEGF-A و به خصوص VEGF-A (فصل ۱) هم مهاجرت و هم تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کنند و به این ترتیب فرآیند جوانه زدن مویرگی در آنژیوژنز را آغاز می‌نمایند. VEGF با تحریک تولید NO اتساع عروقی را تقویت می‌کند و در شکل‌گیری مجرای عروقی مشارکت می‌کند. عوامل رشد فیبروبلاست ( $FGF$ ها) و به خصوص  $FGF-2$  تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کنند. آنها همچنین مهاجرت ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها را به منطقه آسیب دیده تقویت می‌کنند و مهاجرت سلول اپی‌تلیال برای پوشاندن زخم‌های اپیدرمی را تحریک می‌کنند. عروق تازه تشکیل شده نیاز دارند تا با فراخوانی پری‌سیت‌ها و سلول‌های عضله صاف و نیز با رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله PDGF و  $TGF-\beta$  احتمالاً در فرآیند پایدارسازی مشارکت

**TGF- $\beta$  مهم ترین سیتوکین برای سنتز و رسوب پروتئین های بافت همبند است.** TGF- $\beta$  به وسیله اکثر سلول های بافت گرانولاسیون تولید می شود، از جمله توسط ماکروفاژهای فعال شده از روش جایگزین. سطوح TGF- $\beta$  در بافت ها در ابتدا توسط فعال سازی پس از رونویسی TGF- $\beta$  خاموش، سرعت ترشح مولکول فعال و عواملی در ECM به خصوص اینتگرین ها که فعالیت TGF- $\beta$  را کاهش یا افزایش می دهند تنظیم می شود (از طریق رونویسی ژن تنظیم نمی شود). به علاوه میکروفیبریل های ساخته شده از فیبریلین نیز میزان دسترسی زیستی TGF- $\beta$  را تنظیم می کنند (فصل ۶). TGF- $\beta$  مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست ها را تحریک می کند، سنتز کلاژن و فیبرونکتین را افزایش می دهد، و با مهار متالوپروتئینازها، تجزیه ECM را کاهش می دهد. TGF- $\beta$  نه تنها در شکل گیری اسکار پس از آسیب دخیل است، بلکه در تکامل فیبروز در ریه، کبد و کلیه ها به دنبال التهاب مزمن نیز نقش دارد. TGF- $\beta$  اثرات ضد التهابی نیز دارد و پاسخ های التهابی را محدود می سازد و به آنها خاتمه می دهد. این کار را با مهار تکثیر لنفوسیت ها و فعالیت سایر لکوسیت ها انجام می دهد.

با پیشرفت روند التیام، تعداد فیبروبلاست های در حال تکثیر و عروق جدید کاهش می یابد، اما فیبروبلاست ها به شکلی پیش رونده فنوتیپی سنتتیک تر به خود می گیرند و همچنین رسوب ECM افزایش می یابد. به طور مشخص سنتز کلاژن برای مستحکم شدن زخم در حال التیام و پایداری مکانیکی آن ضروری است. سنتز کلاژن توسط فیبروبلاست ها در اوایل جریان التیام زخم آغاز می شود (روزهای ۳ تا ۵) و بسته به اندازه زخم تا چند هفته ادامه پیدا می کند. تجمع خالص کلاژن نه تنها به افزایش سنتز آن وابسته است بلکه به کاهش تخریب کلاژن نیز بستگی دارد (در ادامه توضیح داده شده). همزمان با بلوغ اسکار، پرفرت پیش رونده عروقی رخ می دهد که در نهایت بافت گرانولاسیون بسیار پر عروق را به اسکاری رنگ پریده و عمدتاً بدون رگ تبدیل می کند.

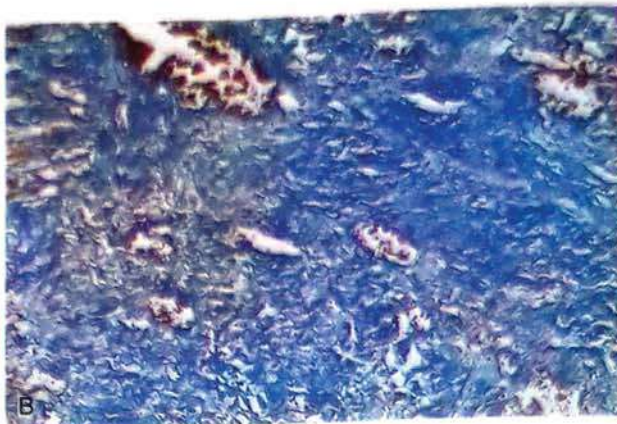
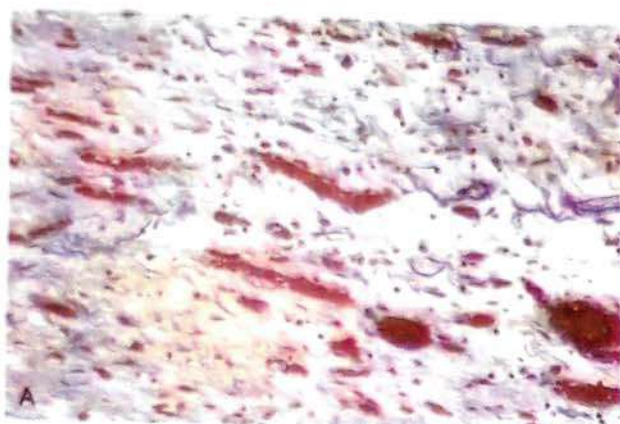
### بازسازی (قابلیت گیری مجدد) بافت همبند

اسکار بعد از تشکیل شدن، بازسازی می شود تا قدرتش افزوده شود و منقبض گردد. استحکام زخم به دلیل اتصالات متقاطع کلاژن و افزایش اندازه رشته های کلاژن، بیشتر می شود. به علاوه در نوع کلاژن رسوب یافته نیز تغییری رخ می دهد و کلاژن نوع III که در اوایل فرآیند ترمیم رسوب یافته بود با کلاژن نوع I که توان ارتجاعی بیشتری دارد جایگزین می گردد. در زخم های پوستی خوب بخیه شده در عرض ۳ ماه استحکام به ۸۰-۷۰٪ استحکام پوست طبیعی باز می گردد. انقباض زخم در

ابتدا به وسیله میوفیبروبلاست ها صورت می گیرد و در ادامه اتصالات متقاطع رشته های کلاژن این کار را انجام می دهند. با گذشت زمان بافت همبند تجزیه شده و اسکار کوچک می گردد. تجزیه کلاژن ها و سایر اجزای ECM به وسیله خانواده ای از ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP ها) انجام می گیرد؛ علت نام گذاری MMP ها وابستگی فعالیت آنزیمی آنها به یون های فلزی (مثل روی) است. انواع گوناگونی از سلول ها (فیبروبلاست ها، ماکروفاژها، نوتروفیل ها، سلول های سینه ویال، و برخی سلول های اپی تلیال)، MMP ها را تولید می کنند؛ سنتز و ترشح MMP ها به وسیله عوامل رشد، سیتوکین ها و سایر عوامل تنظیم می شود. MMP ها شامل این موارد هستند: کلاژنازهای بینایی که کلاژن رشته ای را برش می دهند (۱ و ۲ و ۳-MMP)؛ ژلاتینازها (۲ و ۹-MMP) که کلاژن بی شکل و فیبرونکتین را تخریب می کنند؛ و استروم لیزین ها (۱۱ و ۱۰ و ۳-MMP) که طیفی از اجزای ECM از جمله پروتئولیکان ها، لامینین فیبرونکتین، و کلاژن بی شکل را تجزیه می کنند. الاستاز نوتروفیلی، کاتپسین G، پلاسمین، و سایر سرین پروتئینازها نیز می توانند ECM را تجزیه کنند اما در فرآیند بازسازی زخم نسبت به MMP ها از اهمیت کمتری برخوردار هستند. به علاوه کلاژنازهای فعال به سرعت توسط مهارکننده های بافتی متالوپروتئینازها (TIMP ها) که اختصاصی هستند مهار می شوند؛ TIMP ها توسط اکثر سلول های مزانشیمی تولید می شوند. بنابراین تعادل موجود بین MMP ها و TIMP ها اندازه و ماهیت اسکار را تنظیم می کند.

### ریخت شناسی

- بافت گرانولاسیون با خصوصیات زیر شناخته می شود: تکثیر فیبروبلاست ها و مویرگ های ظریف جدید با دیواره نازک در یک ماتریکس خارج سلولی سست، اغلب همراه با سلول های التهابی به خصوص ماکروفاژها (شکل ۲۶A-۳). این بافت به شکلی پیش رونده به محل آسیب هجوم می برد؛ مقدار بافت گرانولاسیون تشکیل شده به اندازه نقص بافتی ایجاد شده توسط زخم و شدت التهاب بستگی دارد.
- یک اسکار یا فیبروز موجود در بافت ها از فیبروبلاست های بزرگ، غیر فعال و دوکی شکل، کلاژن متراکم، قطعاتی از بافت الاستیک و سایر اجزای ECM تشکیل یافته است (شکل ۲۶B-۳). آسیب شناسان اغلب از رنگ های اختصاصی برای شناسایی اجزای مختلف پروتئینی اسکارها و بافت های فیبروتیک



شکل ۲۶-۳ (A) بافت گرانولاسیون که عروق متعدد، ادم و ECM سست سلول‌های التهابی انتفاقی را نشان می‌دهد. کلاژن با رنگ آمیزی سه گانه به رنگ آبی در آمده است. کلاژن بالغ اندکی در این ناحیه دیده می‌شد. (B) رنگ آمیزی سه گانه جوشگاه بالغ، کلاژن بالغ (آبی رنگ) را همراه با مجاری عروقی پراکنده نشان می‌دهد.

- گرانولاسیون، مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها، سنتز کلاژن، و بازسازی (قالب‌گیری مجدد) بافت همینند.
- ماکروفاژها برای هماهنگ کردن فرآیند ترمیم اهمیت بسیاری دارند و این کار را با حذف عوامل مهاجم و تولید سیتوکین‌ها و عوامل رشدی انجام می‌دهند که تکثیر انواع سلول‌های دخیل در فرآیند ترمیم را تحریک می‌کنند.
- $TGF-\beta$  یک عامل فیبروزیک قدرتمند است؛ رسوب ECM به تعادل موجود بین عوامل فیبروزیک، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPها) که ECM را تجزیه می‌کنند و مهارکننده‌های بافتی MMPها (TIMPها) وابسته است.

استفاده می‌کنند. رنگ سه گانه<sup>۱</sup> رشته‌های کلاژن را شناسایی می‌کند و رنگ الاستین رشته‌های ظریف الاستین را شناسایی می‌کند که جزء اصلی بافت انعطاف‌پذیر الاستیک می‌باشد. (رنگ سه گانه در حقیقت شامل سه رنگ است - علت نام‌گذاری‌اش همین است - که گلبول‌های قرمز را به رنگ نارنجی، عضله را به رنگ قرمز و کلاژن را به رنگ آبی در می‌آورد). پروتئین دیگری از ماتریکس خارج سلولی که استرومای بافت همبند اندام‌های طبیعی را می‌سازد و در اسکارهای تازه تشکیل شده حضور دارد، رتیکولین نام دارد؛ رتیکولین از کلاژن نوع III تشکیل شده است و توسط یک رنگ اختصاصی قابل شناسایی است.

#### عوامل مخل ترمیم بافتی

- فرآیند ترمیم بافت به دلیل تأثیرات مختلفی که عمدتاً کیفیت یا کفایت ترمیم را کاهش می‌دهند تغییر می‌کند. متغیرهایی که فرآیند بهبودی را دستخوش تغییر می‌کنند می‌توانند خارجی (نظیر عفونت) یا داخلی، سیستمیک یا موضعی باشند.
- عفونت از لحاظ بالینی مهم‌ترین علت تأخیر در ترمیم است. عفونت با طولانی کردن التهاب سبب افزایش آسیب بافتی موضعی می‌شود.
- دیابت یک بیماری متابولیک است که ترمیم بافتی را به

#### خلاصه

##### ترمیم با اسکارگذاری (بافت جوشگاهی)

- در صورتی که بافت آسیب دیده توانایی باززایی نداشته باشد یا چهار چوب ساختاری به شکلی آسیب‌دیده باشد که نتواند از باززایی حمایت کند، ترمیم توسط رسوب بافت همبند و تشکیل اسکار صورت می‌گیرد.
- مراحل اصلی ترمیم با اسکارگذاری عبارتند از: شکل‌گیری لخته، التهاب، آنژیونز و شکل‌گیری بافت

1- trichrome

## نمونه‌های بالینی التیام غیرطبیعی زخم و تشکیل بافت جوشگاهی (اسکار)

عوارض ترمیم بافت می‌توانند در اثر اختلال در هر یک از اجزای پایه‌ای فرآیند رخ دهند از جمله نقص در شکل‌گیری اسکار، تشکیل بیش از حد اجزای ترمیمی و شکل‌گیری انقباض و جمع‌شدگی.

### نقایص التیام: زخم‌های مزمن

این موارد در موقعیت‌های بالینی متعددی دیده می‌شوند و در نتیجه عوامل موضعی و سیستمیک ایجاد می‌گردند. مواردی که در ادامه می‌آیند برخی نمونه‌های شایع هستند.

- زخم‌های وریدی ساق پا (شکل ۲۷A-۳) اغلب در افراد سالخورده و در اثر هیپرتانسیون وریدی در اثر وریدهای واریسی شدید یا نارسایی احتقانی قلب ایجاد می‌شود. رسوب رنگدانه آهن (هموسیدرین) متداول است و از شکسته شدن گلبول‌های قرمز حاصل می‌گردد، ممکن است با التهاب مزمن نیز همراه باشد. این زخم‌ها قادر به التیام یافتن نیستند چرا که اکسیژن اندکی به محل زخم می‌رسد.
- زخم‌های شریانی (شکل ۲۷B-۳) در افراد مبتلا به آترواسکلروز شریانی‌های محیطی و به خصوص همراه با دیابت بروز می‌یابند. ایسکمی موجب آتروفی و سپس نکروز پوست و بافت‌های زیرین آن می‌شود. این ضایعات می‌توانند کاملاً بدون درد باشند.
- زخم‌های فشاری (شکل ۲۷C-۳) نواحی‌ای از زخم پوستی و نکروز بافت زیرین هستند که در اثر فشار طولانی‌مدت وارده به بافت‌ها از طرف استخوان ایجاد می‌شوند؛ مثلاً در افراد سالمند بدون تحرک بستری مبتلا به اختلالات متعدد، ضایعات در اثر فشار مکانیکی و ایسکمی موضعی ایجاد می‌گردند.
- زخم‌های دیابتیک (شکل ۲۸D-۳) اندام‌های تحتانی به خصوص پاها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. نکروز بافتی و شکست خوردن التیام نتیجه بیماری عروق کوچک است که باعث ایسکمی، نوروپاتی، اختلالات متابولیک سیستمیک و عفونت‌های ثانویه می‌شود. از نظر بافت‌شناسی این ضایعات با زخم‌های اپی‌تلیال (شکل ۲۷E-۳) و بافت گرانولاسیون گسترده در درم زیرین (شکل ۲۷F-۳) مشخص می‌گردند.

در برخی موارد شکست خوردن التیام ممکن است موجب بازشدگی زخم (پارگی زخم) بشود. این رخ داد اگر چه شایع نیست، اما بیشتر بعد از جراحی شکم و در نتیجه افزایش فشار

دلیل بسیاری دچار اختلال می‌کند (فصل ۲۴) و دلیل سیستمیک مهمی برای التیام غیرطبیعی زخم می‌باشد.

- تغذیه اثرات قابل توجهی بر روی ترمیم می‌گذارد. به‌طور مثال کمبود پروتئین و به ویژه کمبود ویتامین C ساخت کلاژن را مهار کرده و ترمیم را به تأخیر می‌اندازد.
- گلوکوکورتیکوئیدها (استروئیدها) اثرات ضد التهابی ثابت شده‌ای دارند و مصرف آنها می‌تواند به دلیل مهار تولید  $TGF-\beta$  و کاهش فیبروز سبب تضعیف بافت جوشگاهی شود. با این حال در برخی موارد اثرات ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها مطلوب است. به‌طور مثال در جریان عفونت‌های قریه گاهی از گلوکوکورتیکوئیدها (به همراه آنتی‌بیوتیک‌ها) استفاده می‌شود تا بدین ترتیب احتمال بروز کلورت قریه در اثر تجمع کلاژن کاهش یابد.
- متغیرهای مکانیکی نظیر افزایش فشار موضعی یا پارگی می‌توانند سبب جدا شدن لبه‌های زخم از یکدیگر شوند.
- پرفیوژن ضعیف در اثر آترواسکلروز و دیابت یا انسداد درناژ وریدی (به‌طور مثال در وریدهای واریسی) نیز سبب اختلال در فرآیند ترمیم می‌شوند.
- اجسام خارجی نظیر قطعات استیل، شیشه یا حتی استخوان سبب به تأخیر انداختن ترمیم می‌شوند.
- نوع و گستردگی آسیب بافتی بر روی ترمیم بعدی اثر می‌گذارد. بازیابی کامل عملکرد تنها زمانی اتفاق می‌افتد که بافت‌ها از سلول‌هایی با قابلیت تکثیر شدن تشکیل یافته باشند؛ حتی با این وجود نیز آسیب شدید ممکن است به بازسازی ناکامل بافتی و حداقل از دست رفتن بخشی از عملکرد منجر شود. آسیب وارده به بافت‌هایی که از سلول‌های بدون توانایی تقسیم تشکیل شده‌اند به شکلی اجتناب‌ناپذیر منجر به تشکیل اسکار می‌گردد؛ مانند التیام انفارکتوس میوکارد.
- محل آسیب و خصوصیات بافتی که آسیب دیده است نیز مهم می‌باشند. به عنوان مثال در التهابات رخ داده در فضاهای بافتی (مانند حفرات پلور، پریتون، سینوویوم) آگزوداهای اندک ممکن است جذب بشوند و توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک لکوسیت‌ها هضم بگردند؛ این امر منجر به برطرف شدن التهاب و بازسازی ساختار طبیعی بافت می‌گردد. با این حال هنگامی که آگزودا بسیار زیاد است به‌طوری که امکان بازجذب کامل آن نباشد، ارگانیزه می‌شود؛ فرآیندی که در آن بافت گرانولاسیون به درون آگزودا رشد می‌کند و در نهایت اسکار فیبروز برجای می‌گذارد.



شکل ۲۷-۳ زخم‌های مزمن نشان‌دهنده نقایصی در روند التیام زخم هستند. (A-D) نمای بیرونی زخم‌های پوستی. (A) زخم وریدی ساق پا؛ (B) زخم شریانی همراه با نکروز بافتی گسترده؛ (C) زخم دیابتیک؛ و (D) زخم فشاری. (E-F) نمای بافت‌شناسی زخم دیابتی. (E) دهانه زخم (شبه آشفشان)؛ (F) التهاب مزمن و بافت گرانولاسیون.

گرانولاسیون فراوان یکی دیگر از انحرافات التیام زخم است که با شکل‌گیری مقادیر زیادی بافت گرانولاسیون مشخص می‌گردد؛ لبه بافت گرانولاسیون از سطح پوست اطراف برجسته‌تر می‌شود و جلوی اپی‌تلیالیزه شدن مجدد را می‌گیرد (این فرآیند گوشت مغرور<sup>۱</sup> نیز نامیده می‌شود). گرانولاسیون اضافه باید به وسیله کوتر یا برش جراحی برداشته شود تا اجازه بازگشت تمامیت اپی‌تلیال را فراهم کند. به ندرت اسکارهای برشی یا آسیب‌های تروماتیک ممکن است با تکثیر بیش از حد فیبروبلاست‌ها و سایر عناصر بافت همبند همراه باشند و در حقیقت ممکن است بعد از برداشته شدن مجدداً عود کنند. دسموئیدها<sup>۲</sup> یا فیروماتوزهای مهاجم<sup>۳</sup> نئوپلاسم‌هایی هستند که در ناحیه خاکستری بین تومورهای خوش‌خیم و بدخیم با درجه پایین قرار می‌گیرند.

انقباض زخم بخش مهمی از فرآیند طبیعی التیام زخم است.

داخل شکمی (مانند آنچه در جریان استفراغ، سرفه یا ایلئوس رخ می‌دهد) ایجاد می‌شود.

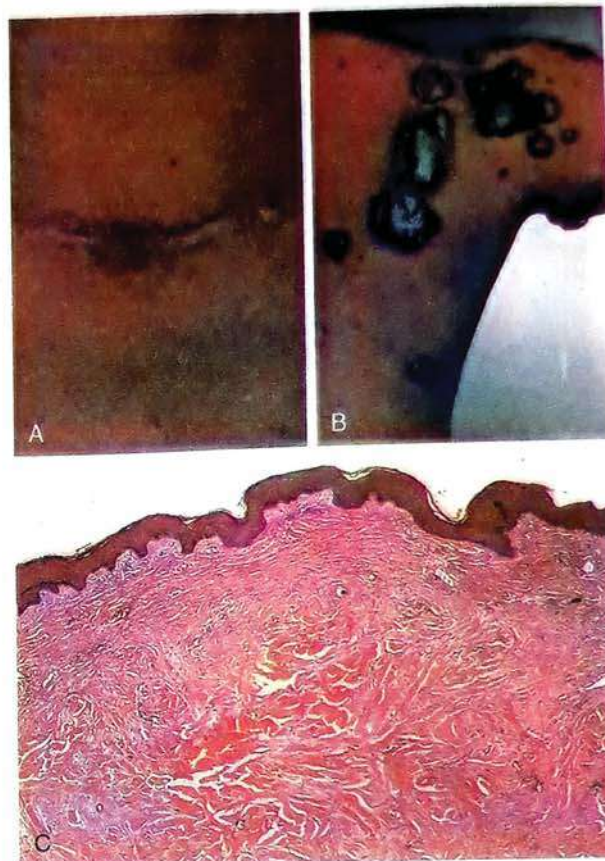
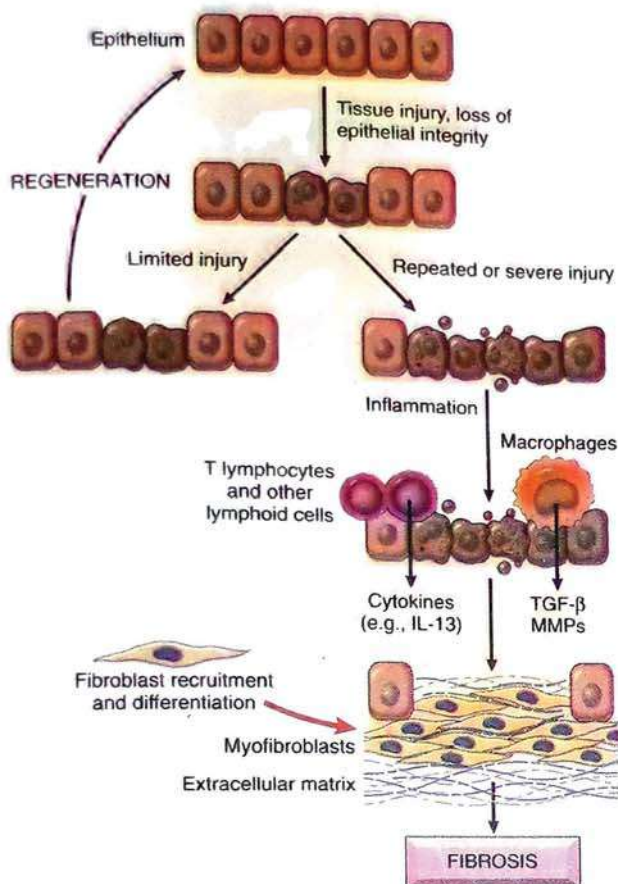
### اسکارگذاری بیش از حد

شکل‌گیری بیش از حد اجزای فرآیند ترمیم می‌تواند منجر به تشکیل اسکارهای هیپرتروفیک و کلوتید بشود. تجمع مقادیر بیش از حد کلاژن می‌تواند ایجاد اسکاری برجسته به نام اسکار هیپرتروفیک بکند. این اسکارها اغلب به سرعت رشد می‌کنند و میوفیبروبلاست‌ها در آنها غلبه دارند، اما در طی ماه‌ها تمایل به کوچک شدن دارند (شکل ۲۸A-۳). عمده‌تاً اسکارهای هیپرتروفیک بعد از آسیب حرارتی یا تروماتیکی که لایه‌های عمقی درم را درگیر می‌کند شکل می‌گیرند. اگر بافت اسکار فراتر از مرزهای زخم اصلی رشد کند و پسرفت نکند کلوتید نامیده می‌شود (شکل ۲۸B-۳). مشاهده شده است که برخی افراد مستعد تشکیل کلوتید هستند به خصوص افراد نژاد آفریقایی.

1- proud flesh

2- desmoids

3- aggressive fibromatoses



شکل ۲۸-۳ نمونه‌های بالینی اسکارگذاری و رسوب کلاژن بیش از حد. (A) اسکار هیپرتروفیک. (B) کلوئید. (C) نمای میکروسکوپی کلوئید. به رسوب ضخیم بافت همبند در درم توجه کنید.

شکل تشدید شده این فرآیند منجر به جمع‌شدگی<sup>۱</sup> و ناهنجاری‌های شکلی زخم و بافت‌های اطراف آن می‌شود. جمع‌شدگی‌ها بیشتر تمایل دارند در کف دست‌ها، کف پاها و سطح قدامی توراکس بروز پیدا کنند. جمع‌شدگی‌ها معمولاً بعد از سوختگی‌های جدی دیده می‌شوند و در حرکت مفاصل اختلال ایجاد می‌کنند.

### فیبروز در اعضای پارانشیمی

واژه فیبروز برای اشاره به رسوب بیش از حد کلاژن و سایر اجزای ECM در بافت به کار می‌رود. واژه‌های اسکار و فیبروز ممکن است به جای یکدیگر استفاده شوند اما فیبروز اغلب به رسوب غیر طبیعی کلاژن اشاره دارد که در جریان بیماری‌های مزمن در اعضای داخلی بدن رخ می‌دهد. مکانیسم‌های پایه‌ای فیبروز مشابه مکانیسم‌های دخیل در شکل‌گیری اسکار در پوست در جریان ترمیم بافتی می‌باشند. فیبروز فرآیندی پاتولوژیک است که توسط محرک‌های آسیب‌رسان پایدار مانند عفونت مزمن و

شکل ۲۹-۳ مکانیسم‌های فیروز. آسیب پایدار بافتی منجر به التهاب مزمن و از دست رفتن ساختار بافت می‌شود. سیتوکین‌های تولید شده توسط ماکروفاژها و سایر لکوسیت‌ها مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن و سایر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را تحریک می‌کنند. نتیجه نهایی جایگزین شدن بافت طبیعی با فیروز است.

واکنش‌های ایمنی القا می‌گردد و معمولاً با از دست رفتن بافت همراه است (شکل ۲۹-۳). فیروز احتمالاً مسئول اختلال عملکرد قابل توجه عضو و حتی نارسایی عضو است.

همان طور که پیش از این گفته شد، سیتوکین اصلی دخیل در فیروز  $TGF-\beta$  است. مکانیسم‌هایی که باعث افزایش فعالیت  $TGF-\beta$  می‌شوند، به دقت شناسایی نشده‌اند، اما مرگ سلول در اثر نکروز یا آپوپتوز و تولید ROS احتمالاً آغازگرهایی مهم هستند (صرف‌نظر از نوع بافت). سلول‌هایی که در پاسخ به تحریک  $TGF-\beta$ ، کلاژن تولید می‌کنند بر حسب نوع بافت بسیار متفاوتند. در بیشتر اعضای بدن از جمله ریه و کلیه،

1- contracture

- of the cellular mechanisms of fibrosis, with an emphasis on the role of the immune system in fibrotic reactions to chronic infections.]
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Sci Transl Med* 6:265r6, 2014. [A modern review of host responses that contribute to tissue repair.]
- Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S: The cell biology of phagocytosis, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 7:61-98, 2012. [A modern discussion of the receptors involved in phagocytosis, the molecular control of the process, and the biology and functions of phagosomes.]
- Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al: Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line, *Sci Transl Med* 5:167sr1, 2013. [An excellent review of the current concepts of the pathogenesis of fibrosis, emphasizing the roles of different cell populations and the extracellular matrix, and the potential for translating basic knowledge to the development of new therapies.]
- Gabay C, Lamacchia C, Palmer G: IL-1 pathways in inflammation and human diseases, *Nat Rev Rheumatol* 6:232, 2010. [An excellent review of the biology of IL-1 and the therapeutic targeting of this cytokine in inflammatory diseases.]
- Hubmacher D, Apte SS: The biology of the extracellular matrix: novel insights, *Curr Opin Rheumatol* 25:65-70, 2013. [A brief review of the structural and biochemical properties of the ECM.]
- Kalliolias CD, Iavashkin LB: TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies, *Nat Rev Rheumatol* 12:49, 2016. [An excellent review of TNF and its signaling pathways, and the development and clinical efficacy of TNF inhibitors.]
- Khanapure SP, Carvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers, *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007. [A summary of the properties of this important class of inflammatory mediators.]
- Kolaczowska E, Kuberski P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nat Rev Immunol* 13:159-175, 2013. [An excellent review of neutrophil generation, recruitment, functions and fates, and their roles in different types of inflammatory reactions.]
- Kopp JI, Grompe M, Sander M: Stem cell versus plasticity in liver and pancreas regeneration, *Nat Cell Biol* 18:238, 2016. [An excellent review of the relative contributions of parenchymal cells and stem cells to organ regeneration.]
- Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 9:181, 2014. [An excellent review of neutrophil biology.]
- McAnally RJ: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease, *Int J Biochem Cell Biol* 39:666, 2007. [A discussion of the two major types of stroma cells and their roles in tissue repair and fibrosis.]
- Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, *Cell* 140:871, 2010. [A discussion of the abnormalities that lead to chronic inflammation.]
- Okin I, Medzhitov R: Evolution of inflammatory diseases, *Curr Biol* 22:R733-R740, 2012. [An interesting conceptual discussion of the balance between the high potential cost and benefit of the inflammatory response and how this balance may be disturbed by environmental changes, accounting for the association between inflammation and many of the diseases of the modern world.]
- Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:221, 2007. [A review of the function of matrix modifying enzymes in tissue repair.]
- Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders, *J Immunol* 190:3831-3838, 3839-3847, 2013. [Two companion articles on the biochemistry and biology of the complement system, and the development of therapeutic agents to alter complement activity in disease.]
- Rock KL, Latz E, Ontiveros F, et al: The sterile inflammatory response, *Annu Rev Immunol* 28:321-342, 2010. [An excellent discussion of how the immune system recognizes necrotic cells and other noninfectious harmful agents.]
- Romito A, Cobellis C: Pluripotent stem cells: current understanding and future directions, *Stem Cells Int* 2016. [Epub 2015] [A cogent summary of endogenous and induced pluripotent stem cells.]
- Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, *Mol Immunol* 55:49-58, 2013. [A review of the mechanisms of leukocyte recruitment and leukocyte adhesion deficiencies.]

میوفیبروبلاست‌ها منبع اصلی کلاژن هستند اما سلول‌های اقماری مهم‌ترین تولیدکنندگان کلاژن در سیروز کبدی هستند. اختلالات فیبروتیک بیماری‌های مزمن و ناتوان‌کننده مختلفی را شامل می‌شوند مثل سیروز کبدی، اسکروز سیستمیک (اسکلرودرما)، بیماری‌های فیبروزان ریه (فیبروز ریوی با علت ناشناخته، پنوموکونیوز، و فیبروز ریوی القا شده توسط دارو یا پرتوتابی)، بیماری مرحله نهایی کلیه، و پریکاریتیت تحدیدی. این شرایط در فصل‌های مربوط به خود در ادامه کتاب بحث شده‌اند. از آن جایی که فیبروز علت اصلی ناتوانی و مرگ در این شرایط است، تمایل زیادی برای تکامل داروهای ضد فیبروز وجود دارد.

## خلاصه

### التیام زخم پوستی و جنبه‌های پاتولوژیک ترمیم

- مراحل اصلی التیام زخم پوستی عبارتند از: التهاب، شکل‌گیری بافت گرانولاسیون، و بازسازی (قالب‌گیری مجدد) ECM.
- زخم‌های پوستی می‌توانند با جوش خوردگی اولیه (التیام اولیه) یا جوش خوردگی ثانویه (التیام ثانویه) ترمیم شوند؛ التیام ثانویه شامل اسکارگذاری بیشتر و جمع‌شدگی زخم می‌باشد.
- التیام زخم توسط شرایط متعددی دستخوش تغییر می‌شود به خصوص عفونت و دیابت؛ نوع، حجم و محل آسیب عوامل مهمی هستند که فرآیند ترمیم را تحت تأثیر قرار می‌دهند.
- تولید بیش از حد ECM می‌تواند در پوست ایجاد کلوتید کند.
- تحریک مداوم سنتز کلاژن در بیماری‌های التهابی مزمن منجر به فیبروز بافت می‌گردد که اغلب با از دست رفتن گسترده بافت و اختلال عملکردی همراه است.

### مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

- Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease, *Nat Med* 17:1371-1380, 2011. [An excellent review of the cell biology of lymphatic vessels, their functions in immune and inflammatory reactions, and their roles in inflammatory, neoplastic, and other diseases.]
- Dennis EA, Norris PC: Eicosanoid storm in infection and inflammation, *Nat Rev Immunol* 15:511, 2015. [A review of the pro- and anti-inflammatory activities of eicosanoids.]
- Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, et al: Host responses in tissue repair and fibrosis, *Annu Rev Pathol Mech Dis* 8:241, 2013. [An overview

Sica A, Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas, *J Clin Invest* 122:787-795, 2012. [An excellent review of macrophage subpopulations, their generation, and their roles in inflammation, infections, cancer, and metabolic disorders.]

Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair, *Science* 324:1666, 2009. [An excellent review of the role of tissue stem cells in repair.]

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 6:19, 2011. [A discussion

of the current concepts of pathogenic mechanisms in sepsis and septic shock.]

Wendt J, Loges S, Dimmeler S, et al: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer, *J Clin Invest* 123:3190, 2013. [A review of new advances in elucidating the stimuli and control of angiogenesis, and the development of therapies targeting the process.]

Zlotnik A, Yoshie O: The chemokine superfamily revisited, *Immunity* 36:705-716, 2012. [An excellent update on the classification, functions, and clinical relevance of chemokines and their receptors.]



# **CURATIVE MEDICINE**

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

**@Olumpaye99**

# اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی، و شوک

Telegram : >>> @khu\_medical

## رئوس مطالب فصل

پرخونی و احتقان، ۱۴۷	هموستاز طبیعی، ۱۵۳	آمبولی هوا، ۱۷۰
خیز، ۱۴۸	ترومبوز، ۱۶۱	انفارکتوس، ۱۷۱
افزایش فشار هیدروستاتیک، ۱۴۹	انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، ۱۶۸	عوامل مؤثر بر ایجاد انفارکتوس، ۱۷۳
کاهش فشار اسمزی پلاسما، ۱۵۰	آمبولی، ۱۶۸	شوگ، ۱۷۴
انسداد لنفاوی، ۱۵۰	ترومبوآمبولی ریوی، ۱۶۸	بیماریهای شوگ سپتیک، ۱۷۵
احتباس سدیم و آب، ۱۵۱	ترومبوآمبولی سیستمیک، ۱۶۹	مراحل شوگ، ۱۷۷
خونریزی، ۱۵۲	آمبولی چربی، ۱۶۹	
هموستاز و ترومبوز، ۱۵۳	آمبولی مایع آمینوتیک، ۱۷۰	

هموستاز ناکافی می‌تواند سبب خونریزی شود. خونریزی سبب ایجاد اختلال در خون‌رسانی بافت منطقه می‌شود و در صورتی که شدید باشد و به سرعت رخ دهد می‌تواند باعث افت فشارخون، شوگ و مرگ شود. بالعکس، لخته شدن نابجا (ترومبوز) یا مهاجرت لخته‌ها (آمبولی) می‌تواند سبب انسداد عروق خونی شده و بالقوه باعث مرگ سلولی ایسکمیک (انفارکتوس) شود. در حقیقت می‌توان گفت ترومبوآمبولی علت زمینه‌ای سه عامل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در کشورهای توسعه‌یافته است: انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریوی و وقایع مغزی عروقی (سکته مغزی).

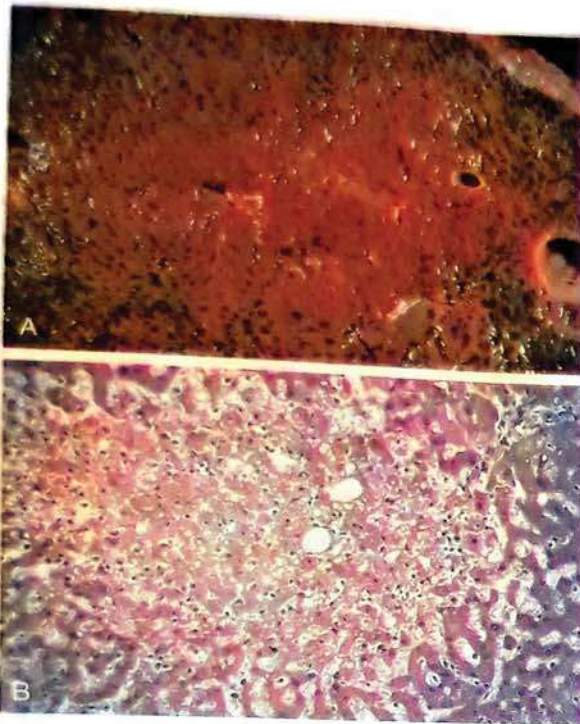
با این مقدمه، بحث خود را دربارهٔ اختلالات همودینامیک، با بررسی شرایطی که باعث افزایش حجم خون بافت‌ها می‌شوند، شروع می‌کنیم.

### پرخونی و احتقان

پرخونی و احتقان هر دو به افزایش حجم خون داخل بافت اشاره دارند، اما مکانیسم‌های زمینه‌ای متفاوتی دارند. پرخونی فرآیندی

سلامت سلول‌ها و بافت‌ها به گردش خون آنها وابسته است که اکسیژن و مواد مغذی موردنیاز را فراهم کرده و مواد زائد حاصل از متابولیسم سلول را پاک می‌کند. پروتئین‌های پلاسما در شرایط طبیعی با گذر خون از بسترهای مویرگی، درون عروق باقی می‌مانند و حرکت خالص اندکی از آب و الکترولیت‌ها به درون بافت‌ها وجود دارد. این تعادل اغلب توسط عوامل پاتولوژیکی که عملکرد اندوتلیوم را تغییر می‌دهند، فشار هیدروستاتیک عروقی را افزایش می‌دهند و یا محتوای پروتئینی پلاسما را کاهش می‌دهند به هم می‌خورد. موارد ذکر شده همگی می‌توانند سبب ایجاد خیز شوند که به تجمع مایع در اثر حرکت خالص رو به خارج آب درون فضاهای خارج سلولی اطلاق می‌شود. خیز بسته به محل و شدت می‌تواند اثرات اندک و یا قابل توجهی داشته باشد. خیز در اندام‌های تحتانی می‌تواند سبب احساس تنگ‌شدن کفش فرد پس از یک روز بی‌حرکتی شود، اما خیز در ریه‌ها سبب پر شدن آلونول‌ها و بروز هیپوکسی تهدیدکننده حیات می‌گردد.

عروق خونی ما به میزان شایعی در معرض درجات مختلفی از تروما قرار دارند. هموستاز فرآیند لخته شدن خون است که از خونریزی بیش از حد پس از آسیب عروقی جلوگیری می‌کند.



فعال است که ناشی از اتساع آرتریول‌ها و افزایش جریان خون در نقاط التهاب یا در عضلات اسکلتی در حال ورزش می‌باشد. بافت‌های پر خون قرمزتر از حالت طبیعی می‌باشند که تراکم خون اکسیژن‌دار است. احتقان فرآیندی غیرفعال است که به دنبال اختلال در خروج خون وریدی از بافت رخ می‌دهد. احتقان می‌تواند به صورت سیستمیک رخ دهد (مثلاً در نارسایی قلبی) و یا به دنبال انسداد ایزوله وریدی به صورت موضعی رخ دهد. بافت‌های محتقن رنگ غیرطبیعی آبی قرمزی دارند (سیانوز) که ناشی از تجمع هموگلوبین بدون اکسیژن در منطقه درگیر می‌باشد. خون‌رسانی ناکافی بافتی و هیپوکسی پایدار در احتقان مزمن و پایدار می‌تواند سبب مرگ سلول‌های پارانشیمی و فیبروز ثانویه بافتی شود و افزایش فشار داخل عروقی سبب ایجاد خیز و گاهی اوقات پاره شدن مویرگ‌ها و ایجاد خونریزی‌های کانونی می‌شود.

### ریخت‌شناسی

سطح مقطع بافت‌های پر خون یا محتقن مرطوب و خونریزی‌دهنده است. احتقان ریوی حاد در معاینه میکروسکوپی به صورت مویرگ‌های آلئولی محتقن از خون و درجات متفاوتی از خیز سیتوم آلئولی و خونریزی داخل آلئولی خود را نشان می‌دهد. در جریان احتقان ریوی مزمن سیتوم ضخیم و فیبروتیک می‌شود و در فضاهای آلئولی ماکروفاژهای متعدد حاوی هموسیدرین (سلول‌های نارسایی قلبی) حاصل از گلبول‌های قرمز فاگوسیتوز شده دیده می‌شود. در احتقان کبدی حاد ورید مرکزی و سینوزئیدها متسع می‌شوند و حتی ممکن است سلول‌های کبدی به دنبال نکروز جدا شوند. سلول‌های کبدی پری‌پورتال که به دلیل نزدیکی‌شان به آرتریول‌های کبدی اکسیژن‌رسانی بهتری دارند، کمتر دچار هیپوکسی شدید می‌شوند و ممکن است تنها دچار تغییرات چربی برگشت‌پذیر شوند. در احتقان کبدی مزمن و غیرفعال نواحی مرکزی لبول‌های کبدی در معاینه گراس رنگی قرمز قهوه‌ای دارند و اندکی فرورفته‌اند (به دلیل از دست رفتن سلول‌ها) و در مقایسه با مناطق احاطه‌کننده از کبد غیرمحتقن و گاهی چرب، برجسته‌تر است (کبد جوز هندی) (شکل ۱-۴). یافته‌های میکروسکوپی عبارتند از نکروز مرکز لبولی سلول کبدی، خونریزی و ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین (شکل ۱-۴).

شکل ۱-۴ کبد با احتقان مزمن غیرفعال و نکروز خونریزی‌دهنده (A) در این نمونه اتوپسی، نواحی مرکزی قرمز رنگ هستند و در مقابل پارانشیم زنده اطراف فرورفته هستند که منظره "کبد جوز هندی" را ایجاد می‌کند (علت نامگذاری این است که نمای آن مشابه سطح مقطع جو هندی است). (B) منظره میکروسکوپی نشان‌دهنده نکروز کبدی مرکزی لبولی به همراه خونریزی و سلول‌های التهابی پراکنده است.

از این Edema  
خیز

تقریباً ۶۰٪ از وزن بدون چربی بدن آب است، که دو سوم آن درون سلولی و باقی آن در بخش‌های برون سلولی است، که بیش به صورت مایع بینابینی می‌باشد (تنها حدود ۵٪ از کل آب بدن در پلاسمای خون قرار دارد). همان طور پیش‌تر اشاره شد اصطلاح خیز بر افزایش مایع موجود در فضاهای بینابینی بافت دلالت دارد. مایع خارج عروقی همچنین می‌تواند در حفرات بدن تجمع پیدا کند، و این تجمعات در مجموع افیوژن نامیده می‌شوند؛ مثال: افیوژن در حفره پلور (هیدروتوراکس)، حفره پریکارد (هیدروپریکارد<sup>۱</sup>) یا حفره صفاقی (هیدروپریتون<sup>۲</sup>). آنسازک<sup>۳</sup> عبارت است از خیز شدید و فراگیر همراه تورم شدید بافت زیرپوستی و تجمع مایع در فضاهای بدن.

hydropericardium  
ascites

2- hydropertoneum  
4- anasarca

#### جدول ۱-۴ علل خیز

##### افزایش فشار هیدروستاتیک

##### اختلال بازگشت سیاهرگی

نارسایی احتقانی قلب  
پریکاردیت فشارنده  
آسیت (سیروز کبدی)  
انسداد یا تحت فشار قرار گرفتن سیاهرگ  
ترومبوز  
فشار خارجی (مثلاً، توده)  
عدم فعالیت اندام تحتانی به علت آویزان بودن به مدت طولانی

##### گشادگی سرخرگچه‌ای

گرما

اختلال در تنظیم عصبی - هومورال

##### کاهش فشار اسمزی پلاسما (هیپروتینمی)

گلوپروتئینمی‌های از دست‌دهنده پروتئین (سندرم نفروتیک)  
سیروز کبدی (آسیت)  
سوء تغذیه  
گاستروآنتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین

##### انسداد لنفاوی

التهابی  
نئوپلاستیک  
پس از جراحی  
پس از پرتودهی

##### احتباس سدیم

مصرف بیش از حد نمک همراه با نارسایی کلیوی  
افزایش بازجذب لوله‌ای سدیم  
کاهش خورسانی کلیوی  
افزایش ترشح رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون

##### التهاب

التهاب حاد  
التهاب مزمن  
رگ‌زایی

افزایش می‌یابد. نارسایی احتقانی قلب با کاهش برون‌ده قلب و بنابراین کاهش خورسانی کلیوی مرتبط است. کاهش خورسانی کلیوی به نوبه خود محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون را به راه می‌اندازد، که باعث احتباس آب و سدیم توسط کلیه‌ها (هائپرآلدوسترونیسم ثانویه) می‌شود. هدف از این کار افزودن حجم درون رگی و از آن طریق، بهترکردن برون‌ده قلبی همراه با

فهرستی از علل عمده خیز در جدول ۱-۴ آمده است. مکانیسم‌های ادم التهابی عمدتاً با افزایش نفوذپذیری عروق در ارتباط هستند و در فصل ۳ شرح داده شده‌اند. در زیر، علل غیرالتهابی خیز به تفصیل بیشتری شرح داده می‌شوند.

معمولاً، اثرات متضاد فشار هیدروستاتیک رگی و فشار اسمزی کولوئیدی پلاسما، عوامل اصلی حاکم بر حرکت مایع بین فضاهای رگی و بینابینی می‌باشند. به‌طور طبیعی خروج مایع از انتهای سرخرگچه‌ای<sup>۱</sup> بستر رگ‌های ریز<sup>۲</sup>، به داخل فضای بینابینی توسط جریان رو به داخل موجود در انتهای سیاهرگی تقریباً متعادل می‌شود؛ مقدار کمی مایع بینابینی اضافی توسط رگ‌های لنفاوی زهکشی می‌شود. خواه افزایش فشار مویرگی و خواه کاهش فشار اسمزی - کولوئیدی می‌تواند منجر به افزایش مایع بینابینی شود (شکل ۲-۴). در هر مورد، همچنان که مایع برون رگی انباشته می‌شود، فشارهای افزایش‌یافته هیدروستاتیک بافتی و اسمزی پلاسما سرانجام به تعادلی جدید دست پیدا می‌کنند، و مایع خیز اضافی موجود در فضای بینابینی نیز از طریق رگ‌های لنفاوی زهکشی، که در نهایت از طریق مجرای صدی<sup>۳</sup> به جریان خون باز می‌گردد. (شکل ۲-۴).

مایع خیزی که در هنگام افزایش فشار هیدروستاتیک یا کاهش فشار کلوئیدی داخل عروقی تجمع می‌یابد، یک ترانسودای کم پروتئین است؛ بر خلاف آن، مایع خیز التهابی یک آگزودای پر پروتئین با وزن مخصوص بالاست، زیرا در اثر افزایش نفوذپذیری عروق ایجاد شده است. اعداد معمول برای بررسی وزن مخصوص ( > ۱۰۱۲/۰ برای ترانسودا و < ۱۰۲۰/۰ را برای آگزودا) مرزها مشخص می‌کنند، ولی کاربرد بالینی ندارند. در این جا به شرح علل مختلف خیز می‌پردازیم.

#### افزایش فشار هیدروستاتیک

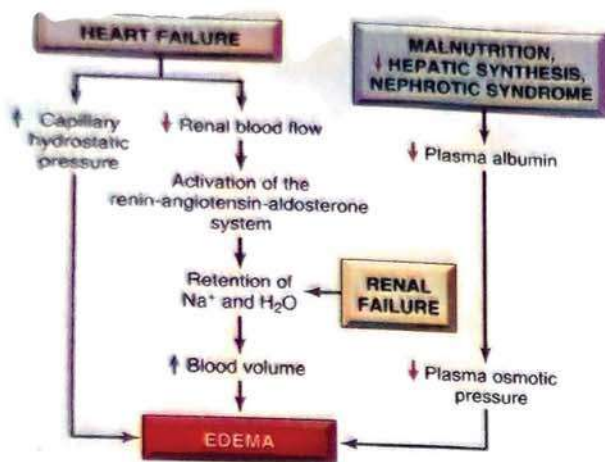
افزایش فشار هیدروستاتیک به طور معمول ناشی از اختلالاتی است که بازگشت وریدی را مختل می‌کنند. افزایش‌های موضعی در فشار داخل عروقی می‌توانند به‌طور مثال ثانویه به ترومبوز سیاهرگی عمقی<sup>۴</sup> در اندام‌های تحتانی همراه با خیز محدود به قسمت‌های دیستال به ترومبوز در پای مبتلا باشند. افزایش‌های فراگیر در فشار سیاهرگی، همراه با خیز عمومی حاصله، با بیشترین شیوع در نارسایی احتقانی قلب رخ می‌دهند (فصل ۱۱). شکل ۳-۴ مکانیسم‌های به هم مرتبطی را که زمینه‌ساز خیز جنرالیزه ناشی از نارسایی قلب، کلیه و کبد می‌باشند، نشان می‌دهد. عوامل مختلفی فشار هیدروستاتیک وریدی را در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب افزایش می‌دهند (شکل ۳-۴). برون‌ده قلبی کاهش یافته، منجر به احتقان وریدی سیستمیک شده و به دنبال آن، فشار هیدروستاتیک مویرگی

1- arteriolar

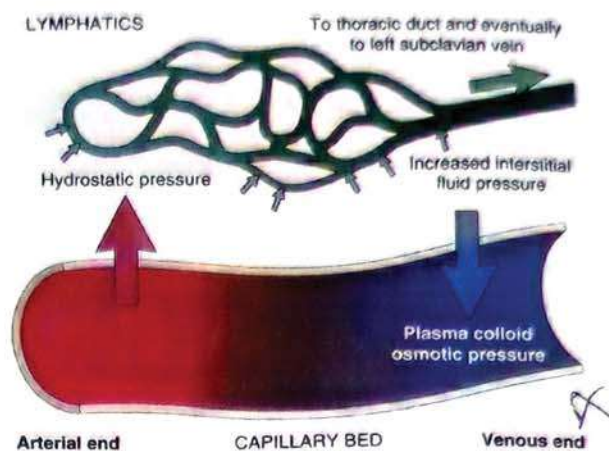
2- microcirculation

3- thoracic duct

4- deep vein thrombosis



شکل ۳-۴ مسیرهایی که به دنبال نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی یا کاهش فشار اسموتیک پلاسما سبب بروز می شوند.



شکل ۲-۴ عوامل مؤثر بر گذر مایعات از جدارهای مویرگی. نیروهای هیدروستاتیک و اسمزی مویرگی در حالت طبیعی در تعادل هستند، به طوری که هیچ گونه از دست رفتن یا به دست آوردن خالص مایعات از میان بستر مویرگی وجود ندارد. با این حال، افزایش فشار هیدروستاتیک یا کاهش فشار اسمزی پلاسما منجر به انباشت خالص مایع برونرگی (خیز) می شود. همچنان که فشار مایع بینابینی افزایش می یابد، رگ های لنفاوی بافت قسمت زیادی از این حجم اضافی را دور کرده، در نهایت آن را از طریق مجرای صدی به گردش خون باز می گردانند. اگر حجم این مایع از توانایی رگ های لنفاوی در زهکشی بافت فراتر رود، خیز بافتی ایجاد می شود.

برقرار نمودن مجدد خونرسانی طبیعی کلیوی می باشد. با این حال، اگر قلب که در حال نارسا شدن است نتواند برون ده قلبی را افزایش دهد، اضافه بار مایع صرفاً منجر به افزایش فشار سیاهرگی، و در نهایت خیز می شود. در نتیجه یک چرخه معیوب احتباس کلیوی مایع و خیز بدترشونده رخ می دهد، مگر آنکه برون ده قلبی به حال اول برگردانده شده یا از احتباس کلیوی آب کاسته شود (مثلاً از طریق محدود کردن نمک، دیورتیک ها، و/یا آنتاگونیست های آلدوسترون). از آن جایی که هیپرآلدوسترونسم ثانویه یک ویژگی مشترک در بین خیزهای جنرالیزه است، محدودیت نمک، دیورتیک ها و آنتاگونیست های آلدوسترون در کنترل ادم جنرالیزه ناشی از علل غیر قلبی نیز کمک کننده هستند.

#### کاهش فشار اسمزی پلاسما

کاهش غلظت آلبومین پلاسما منجر به کاهش فشار اسمزی کلئیدی خون، و در نتیجه از دست رفتن مایعات از گردش خون، می شود. در شرایط طبیعی، تقریباً نیمی از پروتئین های پلاسما را آلبومین تشکیل می دهد. بنابراین، شرایطی که در طی آن

آلبومین از گردش خون از دست می رود یا به مقدار ناکافی ساخته می شود، علل شایع کاهش فشار اسمزی پلاسما هستند. سندرم نفروتیک مهم ترین عامل از دست دادن آلبومین از خون است. در بیماری هایی که با سندرم نفروتیک مشخص می شوند (فصل ۱۴)، نفوذپذیری مویرگ های گلومرولی افزایش یافته، و منجر به از دست رفتن آلبومین (و سایر پروتئین های پلاسما) از طریق ادرار می شود، که در نتیجه آن، خیز جنرالیزه بروز می کند. کاهش تولید آلبومین در بیماری کبدی شدید (مثل سیروز) (فصل ۱۶) و سوء تغذیه پروتئین (فصل ۸) اتفاق می افتد. سطوح پایین آلبومین (به هر علتی) به ترتیب موجب ادم، کاهش حجم داخل عروقی، کاهش خون رسانی به کلیه، و هیپرآلدوسترونسم ثانویه، می شود. متأسفانه، افزایش احتباس آب و نمک توسط کلیه ها، نه تنها نمی تواند کاهش حجم پلاسما را اصلاح کند، بلکه خیز را تشدید می کند؛ چرا که نقص اولیه (کمبود پروتئین سرم) همچنان پابرجاست.

#### انسداد لنفاوی

ادم می تواند در اثر انسداد لنفاوی ایجاد شود، که باز جذب مایع از فضاهای بینابینی را مختل می کند. اختلال در زهکشی لنفاوی و خیز لنفاوی<sup>۱</sup> ناشی از آن معمولاً متمرکز<sup>۲</sup> است، و ممکن است ناشی از انسداد التهابی یا نئوپلاستیک باشد. مثلاً، عفونت انگلی فیلاریاز<sup>۳</sup> اغلب باعث فیبروز گسترده رگ ها و گره های لنفاوی در

۱- lymphedema

۲- localized

۳- filariasis

مایع کف آلود گاهی آمیخته با خون است که نمایانگر آمیزه‌ای از هوا، مایع خیز و گلبول‌های قرمز تراوش کرده از رگ می‌باشد. خیز مغزی می‌تواند لوکالیزه (به طور مثال ناشی از آبسه یا تومور) یا جنرالیزه باشد که به طبیعت و شدت فرآیند پاتولوژیک یا آسیب بستگی دارد. در خیز جنرالیزه شیارها باریک می‌شوند و شکنج‌ها متورم شده و علائم فشرده شدن آنها بر روی جمجمه دیده می‌شود.

#### خصوصیات بالینی

اثرات خیز ممکن است از صرفاً ناراحت‌کننده تا سریعاً کشنده متغیر باشند. خیز بافت زیرپوستی در نارسایی قلبی یا کلیوی عمدتاً از آن نظر که بر بیماری زمینه‌ای دلالت دارد، حائز اهمیت است؛ با این حال، در صورت چشمگیر بودن، ممکن است فرآیند التیام زخم یا پاکسازی عفونت را مختل کند. خیز ریوی مشکل بالینی شایعی است که اغلب در زمینه نارسایی بطن چپ دیده می‌شود، اما می‌تواند طی نارسایی کلیه، سندرم دیسترس حاد تنفسی (فصل ۱۱) و اختلالات التهابی و عفونی ریه نیز رخ دهد. از سوی دیگر، خیز ریوی می‌تواند از طریق تداخل با کارکرد تهویه‌ای طبیعی، باعث مرگ شود. نه تنها مایع در تیغه‌های حبابچه‌ای<sup>۱</sup> در اطراف مویرگ‌ها جمع می‌شود و مانع انتشار اکسیژن می‌گردد، بلکه مایع خیز موجود در فضاهای حبابچه‌ای نیز محیط دلخواهی برای عفونت باکتریایی خلق می‌کند. خیز مغزی وخیم است و می‌تواند به سرعت کشنده باشد؛ در صورت شدید بودن آن، ماده مغزی ممکن است - مثلاً از طریق سوراخ بزرگ<sup>۲</sup> - فتق پیدا کند (بیرون بزند)، یا ممکن است رگ‌های تأمین‌کننده خون ساقه مغز تحت فشار قرار گیرند. هر یک از این وضعیت‌ها می‌تواند مراکز بصل‌النخاعی را آزرده کرده و باعث مرگ شود (فصل ۲۳).

#### خلاصه

##### خیز

- خیز، نشأت مایع از عروق به فضای بینابینی است. این مایع ممکن است عاری از پروتئین (ترانسودا) یا غنی از پروتئین (اگزودا) باشد؛
- خیز می‌تواند ناشی از هر یک از شرایط زیر باشد.

1- inguinal

2- elephantiasis

3- alveolar septa

4- foramen magnum

منطقه مغبنی<sup>۱</sup> می‌شود. خیز حاصله در اندام‌های تناسلی خارجی و اندام‌های تحتانی به قدری شدید است که پیل‌پایی<sup>۲</sup> خوانده می‌شود. آنفیلتراسیون و انسداد عروق لنفاوی سطحی در سرطان پستان می‌تواند سبب خیز پوست روی آن شود. به این ظاهر پوست پستان که فرورفتگی‌های ظریفی دارد Peau d'orange (پوست پرتقالی) گفته می‌شود که مشخصه سرطان پستان است. ادم لنفاوی ممکن است گاهی به دنبال درمان رخ دهد. یکی از علل نسبتاً شایع این علامت بالینی زنان مبتلا به سرطان پستان هستند که تحت رزکسیون غدد لنفاوی زیربغلی و / یا پرتوتابی قرار می‌گیرند که هر دو می‌توانند درناژ لنفاوی را مختل کنند و سبب ادم لنفاوی بازو شوند.

#### احتباس سدیم و آب

افزایش نمک، همراه با آبی که اجباراً همراه آن است، هم باعث افزایش فشار هیدروستاتیک (به علت افزایش حجم مایع درون‌رگی) می‌شود و هم باعث کاهش فشار اسمزی کولوئیدی رگی می‌گردد. احتباس نمک ممکن است به همراه هرگونه کاهش حاد کارکرد کلیوی، شامل گلوMERULونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی، و نارسایی حاد کلیوی رخ دهد (فصل ۱۴).

#### ریخت‌شناسی

خیز به سهولت، در نمای ظاهری تشخیص داده می‌شود؛ از نظر میکروسکوپی، عموماً مایع خیز صرفاً به صورت تورم خفیف سلول‌ها همراه با پراکنده‌شدن و از هم جداشدن اجزای بستر برون‌سلولی، آشکار می‌باشد. هرچند هر اندام یا بافتی در بدن ممکن است درگیر شود، اما خیز با بیشترین بروز در بافت‌های زیرپوستی، ریه‌ها، و مغز دیده می‌شود.

خیز زیرپوستی برحسب علت آن ممکن است توزیع متفاوتی داشته باشد، و می‌تواند منتشر باشد یا اینکه در مناطقی با بالاترین فشارهای هیدروستاتیک، بارزتر باشد. در مورد اخیر، توزیع خیز تحت تأثیر گرانش قرار می‌گیرد و وابسته به ثقل نامیده می‌شود. فشار انگشت بر روی بافت زیرجلدی دچار خیز باعث جابجایی مایع بینابینی و ایجاد فرورفتگی به شکل انگشت می‌شود. به این حالت خیز گوده‌گذار گفته می‌شود. خیز به دنبال اختلال عملکرد کلیوی یا سندرم نفروتیک اغلب در ابتدا در بافت‌های همبندی شل (به طور مثال پلک‌ها، سبب خیز پری‌اوربیتال می‌شود) خود را نشان می‌دهد. در خیز ریوی وزن ریه‌ها اغلب دو تا سه برابر طبیعی می‌شود و مقطع‌برداری از آنها نشان‌دهنده

(داخل مفاصل) نامیده می‌شوند. بیماری‌هایی که خونریزی‌های گسترده‌ای دارند، گاه به علت انهدام گسترده گلبول‌های قرمز و هموگلوبین دچار زردی می‌شوند.

• خونریزی‌های ریز (۱-۲mm) به درون پوست، غشاهای مخاطی، یا سطوح سرریزی، خونریزی منقو<sup>۴</sup> نامیده می‌شوند (شکل ۴-۴A) و علل آن عبارتند از کاهش تعداد پلاکت‌ها (ترومبوسیتونی)، اختلال عملکرد پلاکتی و اختلال در دیواره عروق که در کمبود ویتامین C دیده می‌شود (فصل ۸).

• خونریزی‌هایی که مختصری بزرگتر هستند (۳-۵mm)، به پورپور<sup>۵</sup> موسومند، و ممکن است با بسیاری از همان اختلالاتی که موجب بروز پتشی می‌شوند همراه باشند، و نیز در زمینه تروما، التهاب عروقی (واسکولیت)، یا افزایش شکنندگی عروق مشاهده می‌شوند.

- افزایش فشار هیدروستاتیک (مثلاً در نارسایی قلبی)
- افزایش تراوایی عروقی (مثلاً به دنبال التهاب)
- کاهش فشار اسموتیک کلوئید به علت کاهش غلظت آلبومین پلاسما
- کاهش تولید (نظیر بیماری کبدی، سوءتغذیه پروتئین)
- افزایش از دست دادن (به طور مثال در سندرم نفروتیک)
- انسداد لنفاوی (نظیر التهاب یا بدخیمی)
- احتباس سدیم (مثلاً در نارسایی کلیه)

## خونریزی

خونریزی عموماً بر تراوش خون به بیرون از رگ‌ها به علت پارگی رگ‌های خونی یا تشکیل مختل لخته دارد. همانگونه که در بالا شرح داده شد، خونریزی مویرگی می‌تواند در وضعیت‌های احتقان مزمن رخ دهد. تروما، آترواسکلروز، یا ضایعات التهابی یا بدخیمی در دیواره یک رگ نیز می‌توانند منجر به خونریزی شوند. در صورتی که رگ آسیب دیده یک سرخ رگ یا سیاهرگ بزرگ باشد، خونریزی می‌تواند وسیع باشد.

خطر خونریزی (معمولاً به دنبال آسیبی که به نظر مهم نمی‌رسد) در اثر اختلالات بالینی بسیاری افزایش می‌یابد. این اختلالات، اختلالات خونریزی‌دهنده نامیده می‌شوند و می‌توانند علل متنوعی داشته باشند؛ شامل: نقایص ارثی یا اکتسابی در دیواره عروق، پلاکت‌ها یا فاکتورهای انعقادی؛ یعنی همه عواملی که باید برای یک هومئوستاز مؤثر به درستی کار کنند. این موارد در قسمت بعدی توضیح داده می‌شوند. در اینجا ما به خصوصیات بالینی خونریزی‌ها (بدون توجه به علت آنها) می‌پردازیم. خونریزی می‌تواند تظاهرات و عواقب بالینی متفاوتی داشته باشد.

- خونریزی ممکن است خارجی باشد یا اینکه درون یک بافت محصور شود؛ این انباشت هماتوم خوانده می‌شود. هماتوم‌ها ممکن است نسبتاً بی‌اهمیت باشند (مثلاً در کبودشدگی‌ها) یا اینکه به قدری خون در خود انباشته کنند که باعث مرگ شوند (مثلاً یک هماتوم گسترده خلف صفاقی ناشی از پارگی یک آنوریسم شکافنده آئورتی؛ (فصل ۱۰). انباشت‌های بزرگ خون در حفرات مختلف بدن، هموتوراکس، هموپریکارد<sup>۱</sup>، هموپریتون<sup>۲</sup>، یا همآرتروز<sup>۳</sup>



شکل ۴-۴ (A) خونریزی‌های پتشی نقطه‌ای در مخاط کولون، که در اینجا به دنبال ترومبوسیتونی رخ داده‌اند. (B) خونریزی کشنده داخل مغزی.

- 1- hemopericardium
- 3- hemarthrosis
- 5- purpura

- 2- hemoperitoneum
- 4- petechia

• هماتوم‌های زیرپوستی بزرگتر (۲-۱ cm) (کبودشدگی‌ها)، اکیموز<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند. اریتروسیت‌های موجود در این خونریزی‌های موضعی توسط ماکروفاژها تجزیه و بیگانه‌خواری می‌شوند؛ سپس هموگلوبین (رنگ قرمز - آبی) به طریق آنزیمی به بیلی‌روبین (رنگ آبی - سبز) و در نهایت به هموسیدرین (قهوه‌ای - طلایی) تبدیل می‌شود، که این‌ها مسئول تغییر رنگ مشخصه هماتوم می‌باشند.

اهمیت بالینی خونریزی بستگی به حجم و میزان از دست رفتن خون دارد. خروج سریع کمتر از ۲۰٪ از حجم خون یا از دست رفتن آهسته مقادیر حتی بیشتر ممکن است اثر چندانی در بزرگسالان سالم نداشته باشد؛ با این حال، از دست دادن مقادیر بیشتر ممکن است منجر به شوک ناشی از خونریزی (ناشی از کاهش حجم خون) (که در زیر بحث شده است) شود. محل خونریزی نیز مهم است؛ آن مقدار خونریزی که در بافت‌های زیرپوستی جزئی خواهد بود، در صورت واقع شدن در مغز ممکن است باعث مرگ شود (شکل ۴-۴B). سرانجام، از دست دادن آهن از هموگلوبین، و کم‌خونی ناشی از کمبود آهن که متعاقب آن رخ می‌دهد، در زمینه از دست رفتن مزمن یا راجعه خون به خارج از بدن (مثلاً، یک زخم پیتیک یا خونریزی قاعدگی) رخ می‌دهد. برعکس، آهن به طور موثری از گلبول‌های قرمز فاگوسیتوز شده باز یافت می‌شود، بدین ترتیب خونریزی داخلی (نظیر یک هماتوم) سبب فقر آهن نمی‌گردد.

## هموستاز و ترومبوز

هموستاز طبیعی ناشی از یک مجموعه از فرآیندهای به خوبی تنظیم شده است که خون را در رگ‌های طبیعی در یک حالت مایع و عاری از لخته نگاه می‌دارند، در حالی که باعث پیدایش سریع یک تپبی متمرکز هموستاتیک در محل آسیب رگی می‌شوند. شکل پاتولوژیک هموستاز ترومبوز است، که به معنای پیدایش یک لخته خون (ترومبوس)<sup>۲</sup> درون دستگاه ناگسسته رگی می‌باشد. ما بحث خود را با فرآیند هموستاز طبیعی و تنظیم آن، آغاز می‌کنیم، و با علل و پیامدهای ترومبوز ادامه می‌دهیم.

## هموستاز طبیعی

هموستاز فرآیندی است که به دقت هماهنگی شده، و عوامل دخیل در آن تمام پلاکت‌ها، عوامل انعقادی، و اندوتلیومی که در محل آسیب است می‌باشد؛ این اندوتلیوم باعث تشکیل لخته خون می‌شود، تا از خونریزی جلوگیری کرده یا پیشرفت آن را محدود کند. توالی عمومی رویدادها در هموستاز در محل یک آسیب

عروقی در ادامه و در شکل ۵-۴ نشان داده شده است.

- پس از آسیب اولیه، انقباض سرخچه‌ها سریعاً رخ می‌دهد و جریان خون منطقه آسیب دیده رابه شکل قابل توجهی، کاهش می‌دهد (شکل ۵A-۴) که تا حد زیادی قابل انتساب به مکانیسم‌های رفلکسی نوروژنیک است و از طریق ترشح موضعی عواملی از قبیل آندوتلین<sup>۳</sup> (یک تنگ‌کننده نیرومند رگی مشتق از آندوتلیوم) تشدید می‌شود. با این حال، این اثر گذرا است، و اگر به خاطر فعال شدن دستگاه‌های پلاکتی و انعقادی نبود، خونریزی دوباره شروع می‌شد.

- هموستاز اولیه: تشکیل تپبی پلاکتی. آسیب اندوتلیوم، فاکتور فون ویلبراند (vWF) و کلاژن را در معرض قرار می‌دهد و این موضوع، چسبندگی پلاکتی و فعالیت آنها را تحریک می‌کند. فعال شدن پلاکت‌ها منجر به یک تغییر شکل چشم‌گیر، و رهاسازی گرانول‌های ترش‌می‌شود (تغییر شکل از دیسک‌های گرد کوچک به صفحات مسطح با برآمدگی‌های نیزه مانند که به طور قابل توجهی، سطح را افزایش داده‌اند). در عرض چند دقیقه، عوامل ترشح شده، پلاکت‌های دیگری را هم به محل احضار می‌کنند، که برای تشکیل یک تپبی انعقادی اولیه، تجمع<sup>۴</sup> پیدا می‌کنند (شکل ۵B-۴).

- هموستاز ثانویه: رسوب فیبرین. آسیب عروق، عامل بافتی<sup>۵</sup> را در محل آسیب، نمایان می‌کند. عامل بافتی، یک گلیکوپروتئین پیش انعقادی متصل‌شونده به غشا است که به طور معمول، توسط سلول‌های ساب‌اندوتلیال دیواره عروقی (مثل سلول‌های عضله صاف یا فیبروبلاست‌ها) بیان می‌شود. این عامل در ترکیب با عوامل VII (به ادامه بحث رجوع کنید) عمل می‌نماید تا آبشار انعقادی را فعال کند، که به فعال‌شدن ترومبین می‌انجامد. ترومبین، فیبرینوژن در گردش را به فیبرین نا محلول شکسته، و یک توری فیبرینی می‌سازد. ترومبین همچنین یک فعال‌کننده بالقوه پلاکتی نیز هست، که باعث تجمع هر چه بیشتر پلاکت‌ها در محل آسیب می‌شود. این وقایع که هموستاز ثانویه نام دارند، تپبی پلاکتی اولیه را مستحکم می‌کنند (شکل ۵C-۴).

- تثبیت لخته و بازجذب آن. فیبرین پلیمریزه شده و پلاکت‌های تجمع یافته، منقبض می‌شوند تا یک تپبی پایدار جامد بسازند تا از ادامه خونریزی جلوگیری شود. در این مرحله، مکانیسم‌های تنظیم متقابل (مثل فعال‌کننده

1- ecchymose

2- thrombus

3- endothelin

4- aggregation

5- tissue factor

(ADP) و ترومبوکسان  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) آزاد شده از اتصال گیرنده GpIIb-IIIa به فیبرینوژن منجر به تجمع پلاکتی بیشتر می‌شوند و توبی هموستاتیک اولیه را تشکیل می‌دهند. (C) فعال شدن موضعی آبشار انعقادی (شامل عامل بافتی و فسفولیپیدهای پلاکتی) منجر به پلیمریزاسیون فیبرین می‌شود، که پلاکت‌ها را به شکل یک توبی هموستاتیک ثانویه نهایی در جای خود محکم می‌کند. (D) مکانیسم‌های تنظیم متقابل، از قبیل آزاد شدن t-PA (فیبرینولیتیک) و ترومبومدولین، فرآیند هموستاتیک را به محل آسیب محدود می‌سازند.

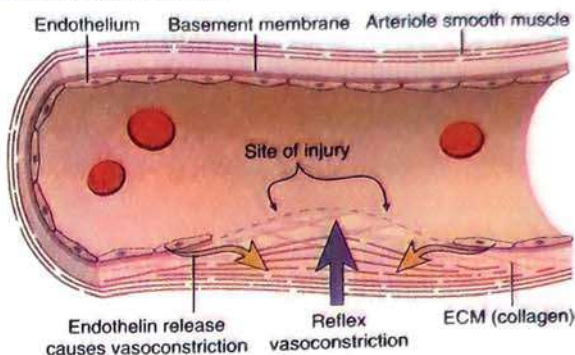
پلاسمینوژن بافتی<sup>۱</sup>، t-PA که توسط سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود (وارد عمل می‌شود، تا تشکیل لخته را به محل آسیب، محدود کنند (شکل ۴-۵D)، و این فرآیندها در نهایت به بازجذب لخته و ترمیم بافتی می‌انجامد.

لازم به تأکید است که سلول‌های اندوتلیال تنظیم‌کننده‌های اصلی هموستاز هستند؛ تعادل میان فعالیت ضدانعقادی و پیش‌انعقادی اندوتلیوم تعیین می‌کند که واقعه بعدی تشکیل ترومبوز، انعقاد یا حل شدن لخته باشد. سلول‌های اندوتلیال طبیعی عوامل ضدانعقادی متنوعی ترشح می‌کنند که تجمع پلاکت‌ها و انعقاد را مهار می‌کنند و فیبرینولیز را افزایش می‌دهند. البته به دنبال آسیب یا فعال شدن، جهت این تعادل عوض شود و سلول‌های اندوتلیال فعالیت پیش‌انعقادی کسب می‌کنند (فعال کردن پلاکت‌ها و عامل انعقادی، که پیش‌تر توضیح داده شد، همچنین شکل ۱۱-۴ را ببینید). اندوتلیوم علاوه بر تروما، توسط پاتوژن‌های میکروبی، نیروهای همودینامیکی و واسطه‌های پیش‌التهابی مختلف فعال می‌شود. با توجه به این که اندوتلیوم، عملکرد پلاکت‌ها را تعدیل کرده و می‌تواند محرک انعقاد باشد، در این جا بحث مفصلی راجع به نقشی پلاکت‌ها و عوامل انعقادی در هموستاز خواهیم داشت، سپس به بررسی نقش‌های پیش‌انعقادی و ضدانعقادی اندوتلیوم می‌پردازیم.

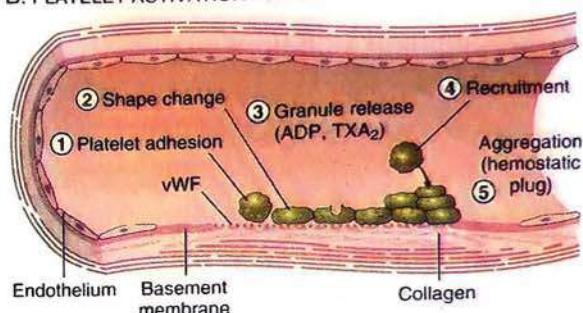
### پلاکت‌ها

پلاکت‌ها با تشکیل پلاک هموستاتیک که نقایص عروقی را می‌پوشاند و فراهم آوردن سطحی که فاکتورهای انعقادی فعال شده را فرا می‌خواند و متمرکز می‌کند، نقش حیاتی در هموستاز طبیعی ایفا می‌کنند. پلاکت‌ها قطعات سلولی بدون هسته‌ای هستند که توسط مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان به داخل

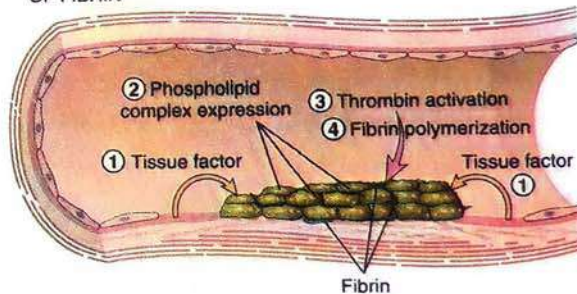
#### A. VASOCONSTRICTION



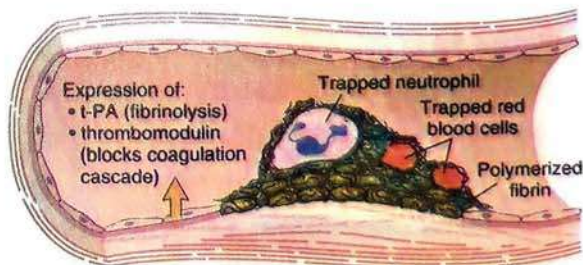
#### B. PLATELET ACTIVATION AND AGGREGATION



#### C. ACTIVATION OF CLOTTING FACTORS AND FORMATION OF FIBRIN

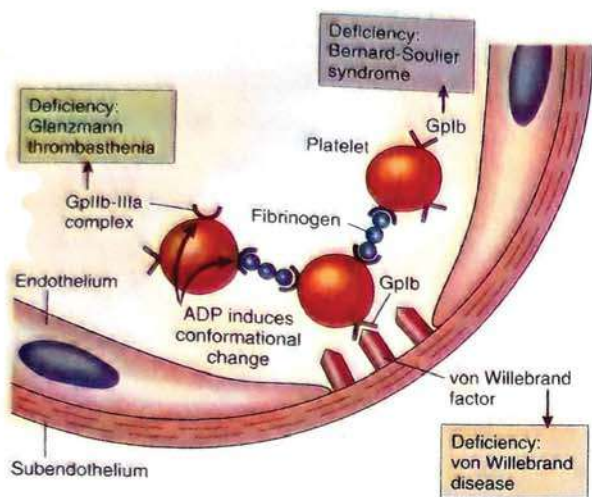


#### D. CLOT RESORPTION



شکل ۴-۵ هموستاز طبیعی. (A) پس از آسیب رگی، عوامل عصبی هومورال موضعی باعث یک انقباض رگی گذرا می‌شوند. (B) پلاکت‌ها از طریق گیرنده‌های گلیکوپروتئین GPIb Ib به عامل فون ویلبراند بر روی بستر برون‌سلولی در معرض قرار گرفته، می‌چسبند و فعال شده، دستخوش تغییر شکل و آزادسازی دانه‌ها می‌شوند؛ آدنوزین دی‌فسفات

1- tissue plasminogen activator



شکل ۴-۶ چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها. فاکتور فون ویلبراند به صورت یک پل متصل‌کننده میان کلاژن زیر اندوتلیوم و گیرنده پلاکتی گلیکوپروتئین Ib (GPIb) عمل می‌کند. تجمع پلاکتی نیز از طریق اتصال فیبرینوژن به گیرنده‌های پلاکتی GPIIb-IIIa و متصل کردن تعداد زیادی از پلاکت‌ها به یکدیگر انجام می‌شود. نقائص مادرزادی در گیرنده‌ها یا مولکول‌های اتصال مختلف منجر به بروز بیماری‌هایی می‌شوند که در کادرهای رنگی نشان داده شده‌اند.

پلاکت‌ها را فعال می‌کند. PAR به واسطه یک شکست پروتئولیتیک توسط ترومبین، فعال می‌شود. ADP جزئی از گرانول‌های اجسام متراکم است؛ بنابراین، فعال شدن پلاکت‌ها و رها شدن ADP، باعث فعال شدن تعداد بیشتری پلاکت می‌شود؛ که این پدیده، تجدیدقوانام دارد. همچنین، پلاکت‌های فعال شده پروستاگلاندینی به نام ترومبوکسان  $TXA_2$  را تولید می‌کنند، که یک فعال‌کننده بالقوه‌ی تجمع پلاکتی است. آسپیرین تجمع پلاکتی را مهار کرده و یک نقص خونریزی‌دهنده خفیف ایجاد می‌کند، که این کار را با مهار سیکلواکسیژناز (یک آنزیم پلاکتی مورد نیاز برای ساخت  $TXA_2$ ) انجام می‌دهد. هر چند این پدیده کمتر شناخته شده است، اما به نظر می‌رسد که عوامل رشد آزاد شده از پلاکت‌ها هم در ترمیم دیواره رگ به دنبال آسیب، شرکت می‌کنند.

- تجمع پلاکتی به دنبال فعال شدن آنها. تغییر ساختاری در گلیکوپروتئین Ib/IIIa که با فعال شدن پلاکتی رخ می‌دهد،

جریان خون ریخته می‌شوند. عملکرد پلاکتی به عوامل زیر بستگی دارد: گیرنده‌های گلیکوپروتئینی گوناگون، یک اسکلت سلولی انقباضی و دو نوع گرانول سیتوپلاسمی. گرانول‌های آلفا، مولکول چسبندگی سلکتین  $P-1$  را بر روی غشاهای خود بروز می‌دهند (فصل ۳) و حاوی پروتئین‌های دخیل در انعقاد مثل فیبرینوژن، عامل انعقادی V، و vWF، و نیز عوامل پروتئینی که ممکن است در ترمیم زخم نقش داشته باشند [مثل فیبرونکتین، عامل پلاکتی ۴ (یک کموکین متصل‌شونده به هیپارین)، عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، و عامل تغییرشکل دهنده  $\beta$ ] می‌باشند. سایر گرانول‌ها اجسام متراکم<sup>۲</sup> یا گرانول‌های دلتا هستند که حاوی آدنوزین دی فسفات (ADP) و آدنوزین تری فسفات، کلسیم یونیزه، سروتونین، و اپی نفرین می‌باشند.

پس از یک آسیب تروماتیک رگی، پلاکت‌ها با اجزایی از بافت همبندی زیر اندوتلیوم بر خورد می‌کنند، مثل vWF و کلاژن. در اثر تماس با این پروتئین‌ها، پلاکت‌ها دست‌خوش یک توالی از واکنش‌هایی می‌شوند که منجر به تشکیل توبی پلاکتی می‌شوند (شکل ۴-۵B).

- اتصال پلاکتی به‌طور عمده، توسط تعامل با vWF واسطه‌گری می‌شود. vWF مانند یک پل ارتباطی بین گلیکوپروتئین Ib سطح پلاکت (GPIb) و کلاژن در معرض قرار گرفته عمل می‌کند (شکل ۴-۶). نقایص ژنتیکی vWF (بیماری فون ویلبراند، فصل ۱۴) یا GPIb (سندرم برنارد سولیر) منجر به اختلالات خونریزی دهنده می‌شود، که این مسئله گواهی بر اهمیت این عوامل است.
- پلاکت‌ها پس از اتصال، به سرعت تغییر شکل می‌دهند و از دیسک‌های صاف، به اجسام مضرس (شبه خاریشت دریایی) تبدیل می‌شوند که سطح بسیار زیادی دارند. همراه با این تغییر، گلیکوپروتئین IIb/IIIa نیز تغییر کرده، و تمایل آن به فیبرینوژن (مطالب بعدی را ببینید) افزایش می‌یابد، و نیز فسفولیپیدهای دارای بار منفی (مخصوصاً فسفاتیدیل سرین) به سطح پلاکت جابه‌جا می‌شوند. این فسفولیپیدها به کلسیم متصل شده، و به عنوان هسته‌های جایگاه‌های اتصال برای گرد هم آمدن مجموعه‌های عوامل انعقادی، عمل می‌کنند.
- ترشح (واکنش رهاسازی) محتوای گرانول‌ها هم زمان با تغییرات در شکل ظاهری پلاکت‌ها، اتفاق می‌افتد. معمولاً هر دوی این اتفاقات با هم، فعال شدن پلاکتی نامیده می‌شوند. فعال شدن پلاکت‌ها توسط عوامل مختلفی تحریک می‌شود؛ شامل فاکتور انعقادی ترومبین، و ADP. ترومبین از طریق نوع خاصی گیرنده متصل‌شونده به پروتئین G به نام گیرنده فعال شده توسط پروتاز<sup>۳</sup> (PAR)

1- P-Selectin

2- dense bodies

3- protease-activated receptor

4- thromboxane A2

به فیبرینوژن اجازه اتصال می‌دهد. فیبرینوژن یک پلی‌پپتید دو ظرفیتی پلاسمایی است که بین پلاکت‌های مجاور پل می‌سازد و منجر به تجمع آنها می‌شود. کمبود ارثی GpIIb/IIIa منجر به ایجاد یک بیماری خونریزی‌دهنده به نام ترومباستنی گلازمن<sup>۱</sup> می‌شود. موج اولیه تجمع، برگشت‌پذیر است، اما فعال شدن هم زمان ترومبین توپی پلاکتی را ایجاد فعالیت و تجمع بیشتر پلاکت‌ها، و با القای انقباض پلاکتی غیرقابل برگشت، تثبیت می‌کند. انقباض پلاکتی به اسکلت سلولی وابسته است، و پلاکت‌های تجمع یافته را فشرده می‌کند. به موازات این تغییرات، ترومبین همچنین فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌کند. فیبرین پلاکت‌ها را در محل، می‌چسباند و توپی ثانویه هموستاتیک نهایی را می‌سازد. گلبول‌های قرمز به دام افتاده و لکوسیت‌ها هم در توپی‌های هموستاتیک وجود دارند. حضور لکوسیت‌ها به دلیل چسبندگی آنها به P- سلکتین موجود بر روی پلاکت‌های فعال شده، می‌باشد.

## خلاصه

### اتصال، فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها

- آسیب اندوتلیال غشای پایه زیر ECM را نمایان می‌سازد؛ پلاکت‌ها در محل‌های آسیب آندوتلیال و از طریق اتصال با vWF در گیرنده‌های GPIIb پلاکت به ECM می‌چسبند.
- اتصال پلاکتی منجر به فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود. این فرآیند باعث ترشح محتویات گرانول‌های پلاکت‌ها نظیر کلسیم (کوفاکتور بسیاری از پروتئین‌های انعقادی) و ADP (واسطه‌ای جهت فعال شدن بیشتر پلاکت‌ها) می‌شود. همچنین تغییرات قابل توجهی در شکل و ترکیب غشای پلاکت‌ها و فعال شدن گیرنده‌های GPIIb/IIIa رخ می‌دهد.
- گیرنده‌های GPIIb/IIIa موجود بر روی پلاکت‌های فعال شده اتصالات مقطعی با فیبرینوژن برقرار می‌کنند که سبب تجمع پلاکت می‌شود.
- فعال شدن همزمان ترومبین، تجمع فیبرین را افزایش می‌دهد و توپی پلاکتی را در محل ثابت می‌کند.

### آبشار انعقادی

آبشار انعقادی یک سری از واکنش‌های آنزیمی تقویت کننده است که منجر به رسوب یک لخته فیبرینی نامحلول می‌شود. همان طور

که بعداً توضیح داده می‌شود، وابستگی تشکیل لخته به عوامل مختلف، در لوله آزمایش موجود در آزمایشگاه با عروق خونی در بدن، متفاوت است (شکل ۷-۴). با این حال تشکیل لخته چه در بدن موجود زنده و چه در محیط آزمایشگاه، از اصول کلی یکسانی پیروی می‌کند که به شرح زیر است:

این آبشار چند مرحله‌ای از فعال شدن آنزیم‌ها را می‌توان به نوعی "رقص" کمپلکس‌ها در نظر گرفت که طی آن فاکتورهای انعقادی به صورت پشت سر هم از یک هم رقص به هم رقص دیگر سپرده می‌شوند (شکل ۸-۴). هر یک از واکنش‌های موجود در این مسیر ناشی از گرده‌ای مجموعه‌ای متشکل از یک آنزیم (عامل انعقادی فعال شده)، یک سوبسترا (شکل پیش‌آنزیمی عامل انعقادی)، و یک کوفاکتور (تسریع کننده واکنش) می‌باشد.

این اجزا بر روی یک مجموعه فسفولیپیدی با بار منفی سوار می‌شوند و توسط یون‌های کلسیم در کنار هم نگاه داشته می‌شوند. (به همین دلیل است که شلاتورهای کلسیم از انعقاد خون جلوگیری می‌کنند). توانایی فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X برای اتصال به کلسیم نیازمند این است که گروه‌های اضافی ۷- کربوکسیل به صورت آنزیمی به برخی از ریشه‌های گلوتامیک اسید بر روی این پروتئین‌ها متصل شوند. کوفاکتور این واکنش ویتامین K است. آنتاگونیست این واکنش داروهایی نظیر کومادین هستند که به‌طور متداولی به عنوان ضدانعقاد از آن استفاده می‌شود.

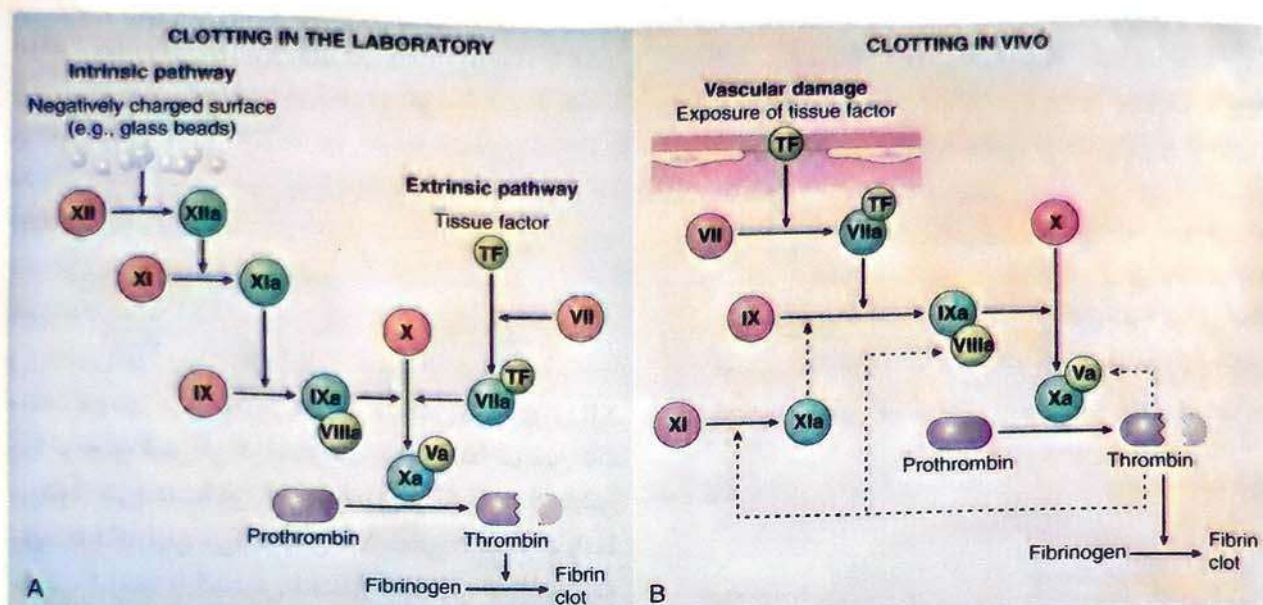
به‌طور سنتی و بر اساس مطالعات انجام شده در آزمایشگاه‌های بالینی، انعقاد خون به دو مسیر خارجی<sup>۲</sup> و داخلی<sup>۳</sup> تقسیم شده است (شکل ۷۸-۴).

- زمان پروترومبین (PT) فعالیت پروتئین‌های مسیر خارجی (عوامل VII، X، II (پروترومبین) و V و فیبرینوژن) را ارزیابی می‌کند. به‌طور خلاصه، عامل بافتی، فسفولیپیدها و کلسیم به پلازما افزوده شده و زمان تشکیل یک لخته فیبرینی ثبت می‌شود.
- زمان نسبی پروترومبین (PTT) عملکرد پروتئین‌های مسیر داخلی (عوامل XII، XI، IX، VIII، X، V، II و فیبرینوژن) را ارزیابی می‌کند. در این ارزیابی، لخته شدن پلازما با افزودن ذرات دارای بار منفی (مثلاً شیشه مات) شروع می‌شود؛ این ذرات با همکاری فسفولیپیدها و کلسیم، عامل XII (عامل هاگن) را فعال می‌کنند. سپس، زمان تشکیل لخته فیبرینی، ثبت می‌شود.

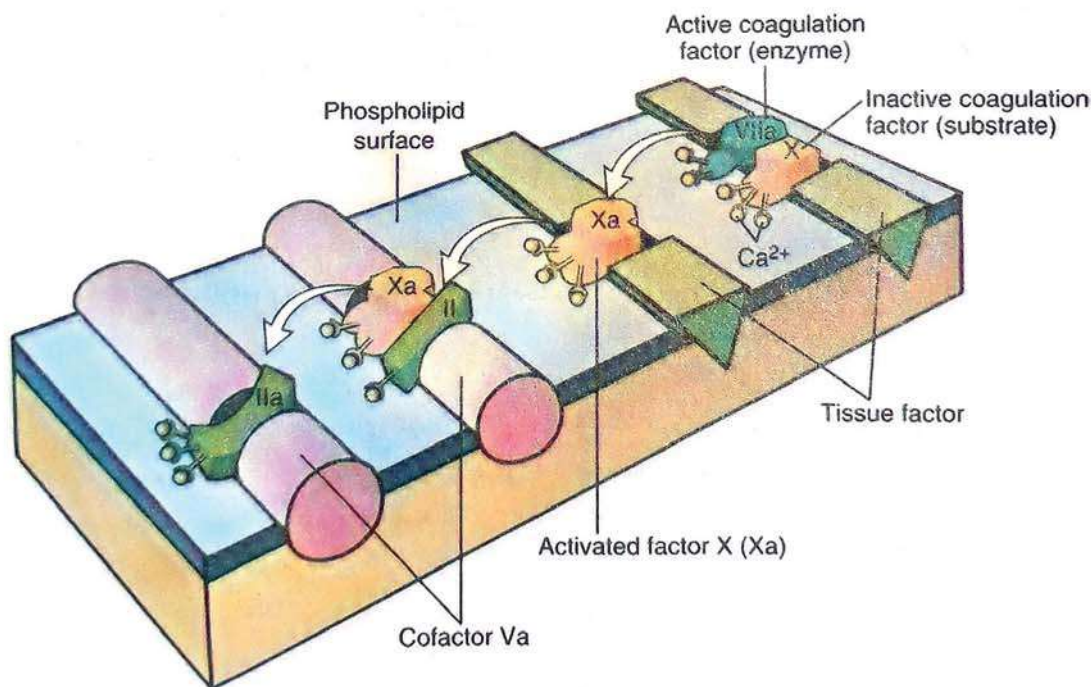
1- Glanzmann thrombasthenia

2- extrinsic

3- intrinsic



شکل ۷-۴ آبشار انعقادی در آزمایشگاه، و در بدن (A) در آزمایشگاه، تشکیل لخته با افزودن فسفولیپدها، کلسیم و یا ماده‌ای با بار منفی مثل خرده‌های شیشه (مسیر داخلی) و یا منبعی از عامل بافتی (مسیر خارجی) شروع می‌شود. (B) در بدن، عامل بافتی آغازگر اصلی انعقاد است، و توسط حلقه‌های بازخورد حاوی ترومبین، تقویت می‌شود (خطوط نقطه‌چین). پلی‌پتیدهای قرمز، عوامل غیر فعال، و پلی‌پتیدهای سبز تیره عوامل فعال‌اند، در حالی که پلی‌پتیدهای سبز روشن شبیه کوفاکتورها هستند.



شکل ۸-۴ نمایش ترسیمی تبدیل عامل X به عامل Xa، که به نوبه خود عامل II (پروترومبین) را به عامل IIa (ترومبین) تبدیل می‌کند. مجموعه واکنش اولیه متشکل از یک پروتناز (عامل VIIa)، یک سوپسترا (عامل X)، و یک تسریع‌کننده واکنش (عامل بافتی)، (سوار شده بر روی فسفولیپید سطح پلاکت‌ها) می‌باشد. یون‌های کلسیم اجزاء گرد هم آمده را در کنار یکدیگر نگاه می‌دارند و برای انجام واکنش ضروری هستند. سپس عامل Xa فعال‌شده به بخش آنزیمی یک مجموعه مجاور دوم موجود در آبشار انعقادی تبدیل می‌شود، و با همکاری عامل Va که یک تسریع‌کننده واکنش است، سوپسترای پروترومبین را به ترومبین (عامل IIa) تبدیل می‌کند.

اگر چه آزمایش‌های PT و PTT ارزش بالایی در ارزیابی عملکرد عوامل انعقادی در بیماران دارند، اما وقایع منجر به انعقاد را در بدن موجود زنده تکرار نمی‌کنند. این موضوع بیش از همه با در نظر گرفتن آثار بالینی کمبود عوامل انعقادی مختلف مشخص شده است. کمبود عوامل VII، VIII، IX و X با اختلالات خونریزی‌دهنده متوسط تا شدید همراهی دارند، و به نظر می‌رسد نقص در پروترومبین، با حیات مغایرت دارد. اما کمبودهای عامل XI تنها با خونریزی‌های خفیف همراهی دارند، و مبتلایان به کمبود عامل XII خونریزی ندارند، در واقع آنها مستعد ترومبوز می‌باشند. می‌توان اثر متناقض کمبود عامل XII را با توجه به نقش آن در مسیر فیبرینولیز (بعداً توضیح داده می‌شود) شرح داد؛ با این حال شواهدی از الگوهای آزمایشی وجود دارد که بیان می‌کند عامل XII ممکن است در شرایط خاصی، ترومبوز را گسترش دهد. ارتباط این مشاهدات به بیماری‌های ترومبوتیک انسان، هنوز کاملاً مشخص نیست.

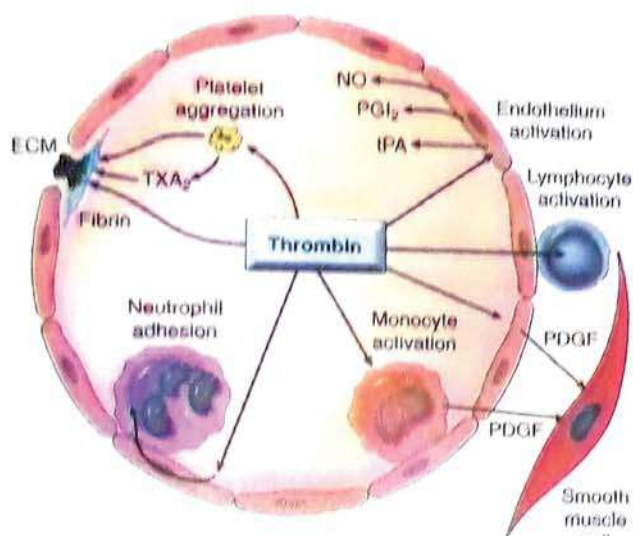
بر اساس اثرات کمبودهای عوامل مختلف در انسان، به نظر می‌رسد در بدن، مجموعه عامل VIIa / عامل بافتی مهم‌ترین فعال‌کننده عامل IX بوده، و مجموعه عامل IXa / عامل VIIa مهم‌ترین فعال‌کننده عامل X می‌باشد (شکل ۴-۷). به نظر می‌رسد تمایل خفیف افراد مبتلا به کمبود عامل IX به خونریزی، به توانایی ترومبین در فعال کردن عامل XI (همانند عامل V و VIII) مرتبط می‌باشد؛ این کار یک مکانیسم بازخورد برای تقویت آبشار انعقادی است.

در میان عوامل انعقادی، ترومبین از همه مهم‌تر است، زیرا فعالیت‌های آنزیمی متنوع آن، جنبه‌های مختلف هموستاز را کنترل کرده، و تشکیل لخته را به التهاب و ترمیم مرتبط می‌کند. از میان مهم‌ترین فعالیت‌های ترومبین، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

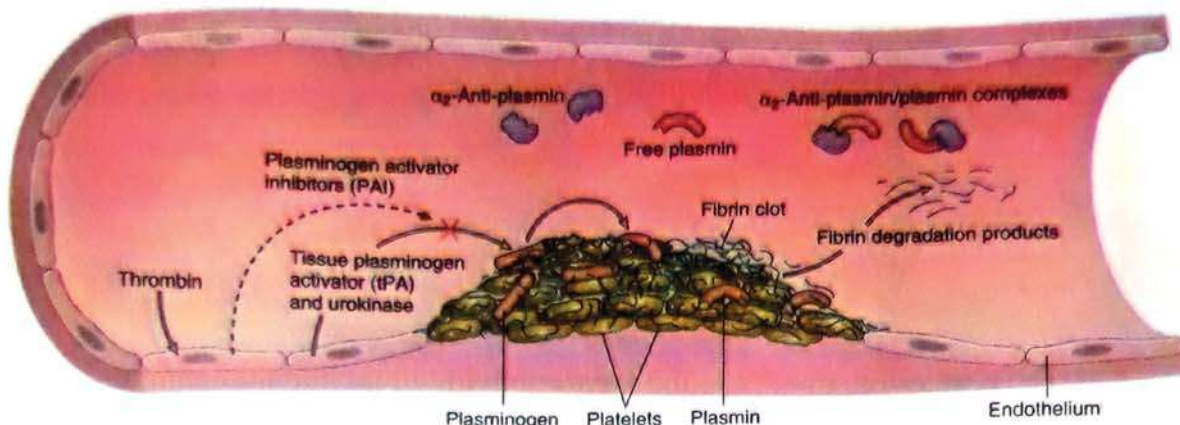
- تبدیل فیبرینوژن، به رشته‌های متقاطع فیبرین. ترومبین مستقیماً فیبرینوژن محلول را به مونومرهای فیبرین تبدیل می‌کند، که این مونومرها پلیمریزه شده و یک فیبریل نامحلول می‌سازند. ترومبین همچنین فرایند انعقاد را تقویت می‌کند، و این کار را از طریق فعال کردن عامل XI و همچنین دو کوفاکتور حیاتی (عامل V و عامل VIII) انجام می‌دهد؛ همچنین با فعال کردن عامل XIII که رشته‌های فیبرین را با پیوند کووالان به هم متصل می‌کند، توپی هموستاتیک ثانویه را تثبیت می‌کند.
- فعالسازی پلاکت‌ها. ترومبین می‌تواند با فعال کردن PARs، القاکننده فعالیت و تجمع پلاکتی باشد، و به این طریق عملکرد پلاکت‌ها را به انعقاد مرتبط سازد.

- آثار پیش التهابی. PARs همچنین بر روی سلول‌های التهابی، اندوتلیوم و سایر انواع سلول‌ها بیان می‌شوند (شکل ۴-۹)، و فعال‌سازی این گیرنده‌ها توسط ترومبین، واسطه آثار پیش التهابی بوده که منجر به ترمیم بافتی و رگ‌زایی می‌شوند.

- آثار ضد انعقادی. به شکل قابل ملاحظه‌ای، ترومبین در مواجهه با اندوتلیوم طبیعی از یک ماده پیش انعقادی، به یک ضد انعقاد تبدیل می‌شود (مکانیسم‌های آن بعداً توضیح داده خواهد شد). این عملکرد متناقض، از گسترش لخته به جاهایی غیر از محل آسیب رگی، جلوگیری می‌کند.



شکل ۴-۹ نقش ترومبین در هموستاز و فعال شدن سلول. ترومبین با تجزیه فیبرینوژن، فیبرین تولید می‌کند، فاکتور XIII (که مسئول برقراری اتصالات متقاطع در فیبرین و ایجاد لخته نامحلول است) را فعال می‌کند و با فعال کردن فاکتورهای انعقادی متعدد دیگر آبشار انعقادی را تقویت می‌کند (شکل ۴-۷). ترومبین از طریق گیرنده‌های فعال شده توسط پروتاز (PAR) (۱) تجمع پلاکتی و ترشح TXA<sub>2</sub> (۲) و اندوتلیوم را فعال می‌کند که با تولید مولکول‌های اتصال لوکوسیت واسطه‌های مختلف فیبرینولیتیک (t-PA)، وازواکتیو (NO، PGI<sub>2</sub>) یا سیتوکینی (PDGF) پاسخ می‌دهد. همچنین (۳) لوکوسیت‌ها فعال می‌شوند و اتصال آنها به اندوتلیوم فعال شده افزایش می‌یابد. ECM ماتریکس خارج سلولی؛ NO، نیتریک اکسید؛ PDGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت؛ PGI<sub>2</sub>، پروستاگلاندین I<sub>2</sub> (پروستاگلاندین)؛ TXA<sub>2</sub>، ترومبوکسان I<sub>2</sub>؛ t-PA، فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع بافتی. برای مشاهده فعالیت‌های ضدانعقادی ترومبین از طریق ترومبومدولین به شکل ۴-۱۱ رجوع کنید.



شکل ۱۰-۴ سیستم فیبرینولیتیک، که فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های مختلف پلازمینوژن را نشان می‌دهد (به متن مراجعه کنید).

شده، و هنگامی که به فیبرین متصل باشد، بیشترین میزان فعالیت را دارد. این ویژگی باعث شده t-PA یک عامل درمانی مفید باشد، چرا که فعالیت فیبرینولیتیک آن عمدتاً به محل‌های ترومبوز اخیر، محدود است. پلازمین نیز هنگامی که فعال شود، به شکل دقیقی توسط عوامل تنظیم متقابل مثل مهارکننده  $\alpha_2$ -پلازمین، کنترل می‌شود؛ این مهارکننده یک پروتئین پلاسمایی است که به پلازمین آزاد متصل شده و آن را سریعاً مهار می‌کند.

### خلاصه

#### عوامل انعقادی

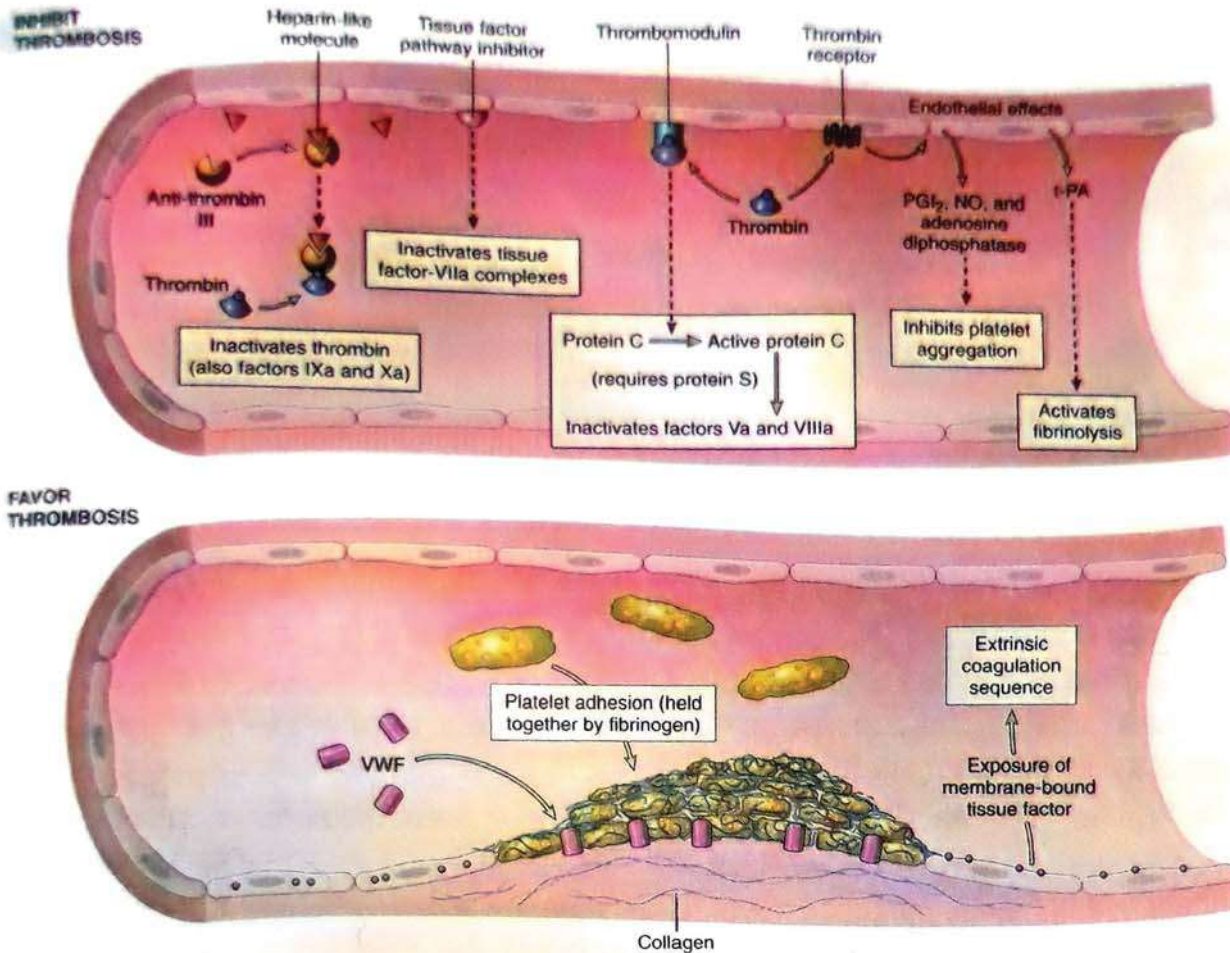
- انعقاد از طریق یک سلسله تبدیل‌های آنزیمی پروتئین‌های موجود در گردش خون و پروتئین‌های ساخته شده موضعی صورت می‌گیرد.
- عامل بافتی آزاد شده در موضع آسیب، مهم‌ترین آغازگر آبشار انعقادی در بدن موجودات زنده است.
- در مرحله نهایی انعقاد، ترومبین، فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌کند. این ماده به تشکیل توبی نهایی هموستاز کمک می‌کند.
- انعقاد به‌طور طبیعی به محل‌های آسیب عروقی محدود می‌گردد؛
- محدود شدن فعالیت آنزیمی به مجموعه‌های فسفولیپیدی حاصل از پلاکت‌های فعال شده یا اندوتلیوم.

### عوامل محدودکننده انعقاد

شروع، به محل آسیب رگی محدود شود تا از عواقب زیانبار جلوگیری شود. یک عامل محدودکننده، ترقیق<sup>۱</sup> ساده است؛ خون جاری عبور کرده از محل آسیب، عوامل انعقادی فعال را با خود می‌برد، و به سرعت توسط کبد از جریان خون برداشته می‌شوند. عامل دوم، نیاز به فسفولیپیدهای با بار منفی است؛ همان‌طور که گفته شد این فسفولیپیدها عمدتاً توسط پلاکت‌هایی که از طریق تماس با ماتریکس زیر اندوتلیوم در محل‌های آسیب رگی فعال شده‌اند، تأمین می‌شوند. با این حال، مهم‌ترین مکانیسم‌های تنظیم متقابل، شامل عواملی هستند که توسط اندوتلیوم سالم مجاور محل آسیب، بیان می‌شوند (بعداً شرح داده خواهد شد).

فعال شدن آبشار انعقادی، همچنین یک آبشار فیبرینولیتیک را راه‌اندازی می‌کند، که اندازه لخته را محدود کرده، و بعداً منجر به تحلیل آن می‌شود (شکل ۱۰-۴). فیبرینولیز به‌طور عمده توسط فعالیت آنزیمی پلازمین صورت می‌گیرد، که رشته‌های فیبرین را شکسته، و در پلیمریزاسیون آن تداخل ایجاد می‌کند. افزایش سطح محصولات شکست فیبرینوژن (معمولاً به نام محصولات شکست فیبرین نامیده می‌شوند) خصوصاً D-دایمرهای مشتق از فیبرین، مارکرهای بالینی مفیدی برای موقعیت‌های ترومبوتیک مختلفی هستند (بعداً شرح داده می‌شود). پلازمین، از کاتابولسیم آنزیمی پیش‌ساز غیر فعال در گردش خون یعنی پلازمینوژن ساخته می‌شود. این شکستن می‌تواند از طریق مسیر وابسته به عامل XII باشد (که احتمالاً ارتباط بین کمبود عامل XII و ترومبوز را توجیه می‌کند) یا از طریق فعال‌کننده‌های پلازمینوژن. مهم‌ترین فعال‌کننده پلازمینوژن، t-PA است؛ که عمدتاً توسط اندوتلیوم ساخته

1- dilution



شکل ۱۱-۴ خصوصیات ضد انعقادی اندوتلیوم طبیعی (در بالا) و خصوصیات پیش‌انعقادی اندوتلیوم آسیب‌دیده یا فعال شده (در پایین). NO، نیتریک اکسید؛ PGI<sub>2</sub> پروستاگلاندین I<sub>2</sub> (پروستاگلندین)؛ t-PA، فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن بافتی؛ vWF، عامل فون ویلبراند. گیرنده‌های ترومبین، گیرنده‌های فعال‌شونده با پروتاز (PARs) نیز نامیده می‌شوند.

### اندوتلیوم

معمولاً تعادل بین عملکردهای پیش‌انعقادی و ضد انعقادی اندوتلیوم مشخص می‌کند که لخته تشکیل شود، گسترش یابد یا حل شود (شکل ۱۱-۴). سلول‌های اندوتلیوم طبیعی، عوامل متعددی را بیان می‌کنند که فعالیت‌های پیش‌انعقادی پلاکت‌ها و عوامل انعقادی را مهار کرده، و فیبرینولیز را تقویت می‌کند. این عوامل هماهنگ با هم کار کرده، تا جلوی ترومبوز را بگیرند و تشکیل لخته را را به محل‌های آسیب عروقی محدود کنند. به هر حال، اگر سلول‌های اندوتلیوم آسیب دیده، یا در معرض عوامل پیش‌التهابی قرار بگیرند، بسیاری از خصوصیات آنتی‌ترومبوتیک خود را از دست می‌دهند. در این جا، ما محیط هموستاز را با تکیه بر فعالیت‌های آنتی‌ترومبوتیک اندوتلیوم طبیعی، تکمیل می‌کنیم؛ سپس حین بررسی ترومبوز، به جنبه تاریک سلول‌های اندوتلیال می‌پردازیم.

- مهارکننده‌های در گردش عوامل انعقادی، مثل آنتی‌ترومبین III، که فعالیت آن توسط مولکول‌های شبه هپارین بیان شده بر سطح اندوتلیوم، افزایش می‌یابد.
- بیان ترومبومدولین بر روی سلول‌های اندوتلیال طبیعی که به ترومبین متصل شده و آن را به یک ضدانعقاد تبدیل می‌کند.
- فعال‌شدن مسیرهای فیبرینولیتیک (به‌طور مثال به دنبال ارتباط فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن با فیبرین).

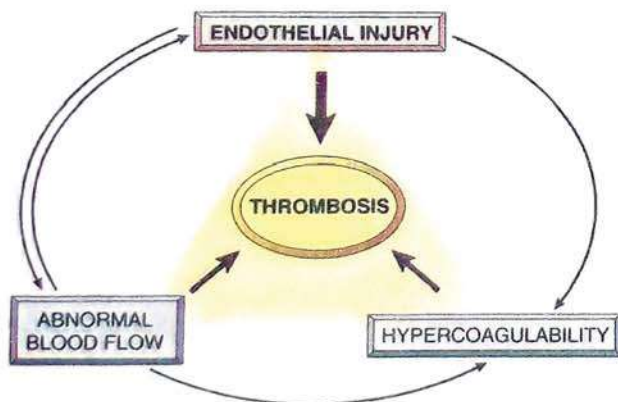
## ترومبوز

سه اختلال اصلی که سبب تشکیل ترومبوز می‌شوند عبارتند از: (۱) آسیب اندوتلیال، (۲) ایستایی یا تلاطم جریان خون و (۳) افزایش انعقادپذیری خون (ترياد ويرشو) (شکل ۱۲-۴). ترومبوز برای انسان مدرن در دسرساز است، چرا که زمینه‌ساز شدیدترین و شایع‌ترین انواع بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد، در این جا تمرکز ما بر روی علل و نتایج آن است؛ نقش آن در بیماری‌های قلبی عروقی به تفصیل در فصل‌های ۱۰ و ۱۱ توضیح داده شده است.

## آسیب اندوتلیال

آسیب اندوتلیومی منجر به فعال شدن پلاکت‌ها، تقریباً همیشه زمینه‌ساز تشکیل لخته در قلب و گردش خون شریانی (جایی که جریان بالای خون مانع از تشکیل لخته می‌شود) است. به شکل قابل توجهی، لخته‌های قلبی و شریانی معمولاً غنی از پلاکت‌اند، و به نظر می‌رسد فعالیت و چسبندگی پلاکتی یک پیش نیاز ضروری برای تشکیل لخته، در شرایط فشار بالای تیز و برنده (مثل شریانی که در شریان‌ها وجود دارد) می‌باشد. با این نگرش، می‌توان بخشی از علت استفاده از آسپیرین و سایر مهارکننده‌های پلاکتی در بیماری عروقی کرونر و انفارکتوس حاد میوکارد را توضیح داد.

مشخصاً، آسیب شدید اندوتلیومی می‌تواند با در معرض قرار دادن vWF و عامل بافتی، شروع ترومبوز را تحریک کند. به هر



شکل ۱۲-۴ ترياد ويرشو در ترومبوز. يکپارچگی آندوتلیوم به تنهایی مهم‌ترین عامل است. اختلال در پیش - انعقادها یا ضد انعقادها می‌تواند تعادل را به سمت ترومبوز، به هم بزنند. جریان غیرطبیعی خون (ایستایی یا جریان گردابی)، یا مستقیماً و یا به صورت غیرمستقیم از طریق اختلال عملکرد اندوتلیوم سبب افزایش انعقادپذیری می‌شود.

خصوصیات آنتی‌ترومبوتیک اندوتلیوم را می‌توان به فعالیت‌هایی که بر روی پلاکت‌ها و عوامل انعقادی انجام می‌دهند، و فیبرینولیز، تقسیم کرد.

- اثرات مهار پلاکتی. یکی از آثار مشخص اندوتلیوم دست نخورده، این است که به عنوان مانعی برای پوشاندن کلاژن و vWF زیر اندوتلیوم از پلاکت‌ها عمل می‌کند. به هر حال، اندوتلیوم سالم همچنین تعدادی از عواملی را ترشح می‌کند که فعالیت و تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند. از مهم‌ترین این عوامل می‌توان پروستاگلندین - ۲ (PGI2)، نیتریک اکسید (NO)، و آدنوزین دی‌فسفاتاز را نام برد. آدنوزین دی‌فسفاتاز، سطوح ADP را کاهش می‌دهد؛ همان‌طور که پیشتر گفتیم، ADP یک فعال‌کننده بالقوه تجمع پلاکتی است. در نهایت، سلول‌های اندوتلیوم به ترومبین متصل شده و فعالیت آن را تغییر می‌دهند؛ ترومبین یکی از قوی‌ترین فعال‌کننده‌های پلاکتی است.

- اثرات ضد انعقادی. اندوتلیوم طبیعی عوامل انعقادی را از عامل بافتی موجود در جدار رگ‌ها جدا کرده، و عوامل متعددی را بیان می‌کند که به‌طور فعال، با انعقاد مقابله می‌کنند، از همه مهم‌تر ترومبومودلین، گیرنده پروتئین C اندوتلیومی، مولکول‌های شبه هیپارین، و مهارکننده مسیر عامل بافتی، می‌باشند - ترومبومودلین و گیرنده پروتئین C اندوتلیومی در مجموعه‌ای بر روی سطح سلول اندوتلیال، به ترتیب به ترومبین و پروتئین C متصل می‌شوند. هنگامی که به این مجموعه متصل شوند، ترومبین توانایی‌اش را در فعال کردن عوامل انعقادی و پلاکت‌ها از دست داده، و در عوض پروتئین C را شکسته و فعال می‌کند. پروتئین C یک پروتئاز وابسته به ویتامین K بوده که به پروتئین S به عنوان کوفاکتور نیاز دارد. مجموعه فعال شده پروتئین C / پروتئین S، یک مهارکننده بالقوه عوامل انعقادی Va و VIIIa است. مولکول‌های شبه هیپارین بر سطح اندوتلیوم، به آنتی‌ترومبین III متصل شده و آن را فعال می‌کنند، که به نوبه خود ترومبین و عوامل IXa، Xa، XIa و XIIa را مهار می‌کند. استفاده بالینی هیپارین و داروهای مرتبط با آن، بر مبنای توانایی آنها در تحریک فعالیت آنتی‌ترومبین III می‌باشد. مهارکننده مسیر عامل بافتی (TFPI) هم مانند پروتئین C، به پروتئین S به عنوان کوفاکتور نیاز دارد، و همان‌طور که از اسمش پیداست، به مجموعه عامل بافتی / عامل VIIa متصل شده و آن را مهار می‌کند.

- آتار فبرینولیتیک. سلول‌های اندوتلیوم طبیعی، t-PA تولید می‌کنند. همان‌طور که پیش‌تر توضیح داده شد، t-PA یک جزء کلیدی از مسیر فیبرینولیتیک می‌باشد.

- هر دو باعث القای فعالیت اندوتلیوم و افزایش فعالیت پیش انعقادی می‌شوند (از طریق تغییراتی که در بیان ژن‌های اندوتلیوم، توسط جریان خون القا می‌شود).
- هنگامی که جریان خون آهسته است، ایستایی به پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید اجازه می‌دهد که در تماس با اندوتلیوم قرار بگیرند.
- ایستایی همچنین شست‌وشوی عوامل انعقادی فعال را آهسته کرده، و مانع جریان ورودی مهارکننده‌های عوامل انعقادی می‌شود.

آشفته‌گی و جریان خون ایستا، در شرایط بالینی متعددی منجر به ترومبوز می‌شوند. پلاک‌های آترواسکلروسیک زخمی نه تنها ECM زیر اندوتلیوم را در معرض قرار می‌دهند، بلکه باعث آشفته‌گی هم می‌شوند. اتساع‌های غیر طبیعی آئورتی و شریانی (که آنوریسم نام دارند) ایستایی موضعی ایجاد کرده، و به دنبال آن به محل‌هایی مستعد ترومبوز تبدیل می‌شوند (فصل ۹). انفارکتوس حاد میوکارد موجب ایجاد میوکاردی می‌شود که به شکل موضعی قابلیت انقباض خود را از دست داده است. بازآرایی بطنی که پس از انفارکتوس‌های جزئی‌تر اتفاق می‌افتد، می‌تواند منجر به تشکیل آنوریسم شود. در هر دو مورد، به دلیل ایستایی موضعی خون، ترومبوزهای جداری قلبی بهتر تشکیل می‌شوند (فصل ۱۱). تنگی دریچه میترال (مثلاً پس از بیماری روماتیسم قلبی) منجر به اتساع دهلیز چپ می‌شود. در ارتباط با فیبریلاسیون دهلیزی، یک دهلیز متسع نیز باعث ایستایی شده و محلی برای تشکیل لخته می‌باشد. سندرم‌های افزایش چسبندگی<sup>۱</sup> (مثل پلی‌سیتمی ورا، فصل ۱۲) مقاومت به جریان خون را افزایش داده و ایستایی در عروق کوچک ایجاد می‌کنند. گلبول‌های قرمز بد شکل در کم‌خونی سلول‌های داسی‌شکل (فصل ۱۲) انسدادهای عروقی ایجاد کرده، و ایستایی حاصل نیز مستعد ایجاد ترومبوز می‌باشد.

### افزایش انعقادپذیری

افزایش انعقادپذیری به تمایل غیر طبیعی و بالای خون به لخته شدن اطلاق می‌شود، که معمولاً در اثر تغییراتی در عوامل انعقادی رخ می‌دهد. عموماً با شیوع کمتری در ایجاد حالت‌های ترومبوتیک نقش دارد، ولی بالین‌حال یکی از عوامل خطر زمینه‌ساز مهم ترومبوزهای وریدی محسوب می‌شود. این حالت

حال، التهاب و سایر محرک‌های زیان بار نیز با تغییر رویه بیان ژن‌های سلول‌های اندوتلیال به شرایط «پیش‌انعقادی»<sup>۱</sup>، محرک وقوع ترومبوز هستند. این تغییر گاهی فعال شدن اندوتلیوم یا اختلال عملکرد نامیده می‌شود و ممکن است بر اثر عوامل مختلفی القا شود، شامل: آسیب فیزیکی، عوامل عفونی، جریان غیر طبیعی خون، واسطه‌های التهابی، نقایص متابولیک مثل هیپرکلسترولمی یا هموسیستینمی، و سموم جذب شده در اثر مصرف سیگار. به نظر می‌رسد فعال شدن اندوتلیوم نقش مهمی در القای وقایع ترومبوتیک شریانی دارد.

نقش فعالیت سلول‌های اندوتلیوم و اختلال عملکرد در ترومبوز شریانی، در فصل‌های ۱۰ و ۱۱ هم شرح داده شده است. در این جا به ذکر برخی از تغییرات ترومبوتیک اصلی، بسنده می‌کنیم:

- تغییرات پیش انعقادی. سلول‌های اندوتلیومی که توسط سیتوکین‌ها فعال شده‌اند، بیان ترومبوپودین را کاهش می‌دهند. همان طور که پیش‌تر شرح داده شد ترومبوپودین یک تنظیم‌کننده اصلی برای عملکرد ترومبین است. این موضوع می‌تواند منجر به تقویت عملکرد ترومبین شود، که به نوبه خودش پلاکت‌ها را تحریک کرده و با استفاده از PARs بیان شده بر روی پلاکت‌ها و سلول‌های التهابی، موجب افزایش التهاب می‌شود. به علاوه، اندوتلیوم ملتهب همچنین بیان سایر ضد انعقادها (مثل پروتئین C و مهارکننده پروتئین عامل بافتی) را کاهش داده، و بدین ترتیب نوعی وضعیت پیش انعقادی را آغاز می‌کند.

- آثار ضد تجزیه لخته. سلول‌های اندوتلیال فعال شده، مهارکننده‌های فعال‌کننده پلازمینوژن (PAI)<sup>۲</sup> را ترشح می‌کنند، که تجزیه لخته را محدود کرده و بیان t-PA را کاهش می‌دهد. این تغییرات نیز گسترش لخته را تقویت می‌کنند.

### جریان غیر طبیعی خون

آشفته‌گی<sup>۳</sup> (جریان نامنظم خون) از طریق ایجاد آسیب یا اختلال عملکرد اندوتلیومی، و نیز ایجاد جریان‌های متقابل و توده‌های موضعی ایستایی<sup>۴</sup>، منجر به تشکیل لخته‌های شریانی و قلبی می‌شود. ایستایی یک عامل مهم در تشکیل لخته وریدی می‌باشد. در شرایط حضور جریان لایه‌ای<sup>۵</sup> طبیعی خون، پلاکت‌ها (و سایر سلول‌های خونی) معمولاً در مرکز رگ خونی حضور دارند و توسط لایه‌ای از پلاسما که آهسته‌تر حرکت می‌کند، از اندوتلیوم جدا شده‌اند. از سوی دیگر، ایستایی و آشفته‌گی آثار سوء زیر را به دنبال دارند:

1- prothrombotic

2- Plasminogen activator inhibitor

3- turbulence

4- stasis

5- laminar

6- hyperviscosity syndromes

- هر دو باعث القای فعالیت اندوتلیوم و افزایش فعالیت پیش انعقادی می شوند (از طریق تغییراتی که در بیان ژن های اندوتلیوم، توسط جریان خون القا می شود).
- هنگامی که جریان خون آهسته است، ایستایی به پلاکت ها و گلبول های سفید اجازه می دهد که در تماس با اندوتلیوم قرار بگیرند.
- ایستایی همچنین شست و شوی عوامل انعقادی فعال را آهسته کرده، و مانع جریان ورودی مهارکننده های عوامل انعقادی می شود.

آشفستگی و جریان خون ایستا، در شرایط بالینی متعددی منجر به ترومبوز می شوند. پلاک های آترواسکروتنیک زخمی نه تنها ECM زیر اندوتلیوم را در معرض قرار می دهند، بلکه باعث آشفستگی هم می شوند. اتساع های غیر طبیعی آنورتی و شریانی (که آنوریسم نام دارند) ایستایی موضعی ایجاد کرده، و به دنبال آن به محل هایی مستعد ترومبوز تبدیل می شوند (فصل ۹). انفارکتوس حاد میوکارد موجب ایجاد میوکاردی می شود که به شکل موضعی قابلیت انقباض خود را از دست داده است. بازآرایی بطنی که پس از انفارکتوس های جزئی تر اتفاق می افتد، می تواند منجر به تشکیل آنوریسم شود. در هر دو مورد، به دلیل ایستایی موضعی خون، ترومبوز های جداری قلبی بهتر تشکیل می شوند (فصل ۱۱). تنگی دریچه میترال (مثلاً پس از بیماری روماتیسم قلبی) منجر به اتساع دهلیز چپ می شود. در ارتباط با فیبریلاسیون دهلیزی، یک دهلیز متسع نیز باعث ایستایی شده و محلی برای تشکیل لخته می باشد. سندرم های افزایش چسبندگی<sup>۶</sup> (مثل پلی سیتمی ورا، فصل ۱۲) مقاومت به جریان خون را افزایش داده و ایستایی در عروق کوچک ایجاد می کنند. گلبول های قرمز بد شکل در کم خونی سلول های داسی شکل (فصل ۱۲) انسداد های عروقی ایجاد کرده، و ایستایی حاصل نیز مستعد ایجاد ترومبوز می باشد.

### افزایش انعقادپذیری

افزایش انعقادپذیری به تمایل غیر طبیعی و بالای خون به لخته شدن اطلاق می شود، که معمولاً در اثر تغییراتی در عوامل انعقادی رخ می دهد. عموماً با شیوع کمتری در ایجاد حالت های ترومبوتیک نقش دارد، ولی بالین حال یکی از عوامل خطر زمینه ساز مهم ترومبوز های وریدی محسوب می شود. این حالت

حال، التهاب و سایر محرک های زیان بار نیز با تغییر رویه بیان ژن های سلول های اندوتلیال به شرایط «پیش انعقادی»<sup>۱</sup>، محرک وقوع ترومبوز هستند. این تغییر گاهی فعال شدن اندوتلیوم یا اختلال عملکرد نامیده می شود و ممکن است بر اثر عوامل مختلفی القا شود، شامل: آسیب فیزیکی، عوامل عفونی، جریان غیر طبیعی خون، واسطه های التهابی، نقایص متابولیک مثل هیپرکلسترولمی یا هموسیستینمی، و سموم جذب شده در اثر مصرف سیگار. به نظر می رسد فعال شدن اندوتلیوم نقش مهمی در القای وقایع ترومبوتیک شریانی دارد.

نقش فعالیت سلول های اندوتلیوم و اختلال عملکرد در ترومبوز شریانی، در فصل های ۱۰ و ۱۱ هم شرح داده شده است. در این جا به ذکر برخی از تغییرات ترومبوتیک اصلی، بسنده می کنیم:

- تغییرات پیش انعقادی. سلول های اندوتلیومی که توسط سیتوکین ها فعال شده اند، بیان ترومبومدولین را کاهش می دهند. همان طور که پیش تر شرح داده شد ترومبومدولین یک تنظیم کننده اصلی برای عملکرد ترومبین است. این موضوع می تواند منجر به تقویت عملکرد ترومبین شود، که به نوبه خودش پلاکت ها را تحریک کرده و با استفاده از PARs بیان شده بر روی پلاکت ها و سلول های التهابی، موجب افزایش التهاب می شود. به علاوه، اندوتلیوم ملتهب همچنین بیان سایر ضد انعقادها (مثل پروتئین C و مهارکننده پروتئین عامل بافتی) را کاهش داده، و بدین ترتیب نوعی وضعیت پیش انعقادی را آغاز می کند.
- آثار ضد تجزیه لخته. سلول های اندوتلیال فعال شده، مهارکننده های فعال کننده پلازمینوژن (PAI)<sup>۲</sup> را ترشح می کنند، که تجزیه لخته را محدود کرده و بیان t-PA را کاهش می دهد. این تغییرات نیز گسترش لخته را تقویت می کنند.

### جریان غیر طبیعی خون

آشفستگی<sup>۳</sup> (جریان نامنظم خون) از طریق ایجاد آسیب یا اختلال عملکرد اندوتلیومی، و نیز ایجاد جریان های متقابل و توده های موضعی ایستایی<sup>۴</sup>، منجر به تشکیل لخته های شریانی و قلبی می شود. ایستایی یک عامل مهم در تشکیل لخته وریدی می باشد. در شرایط حضور جریان لایه ای<sup>۵</sup> طبیعی خون، پلاکت ها (و سایر سلول های خونی) معمولاً در مرکز رگ خونی حضور دارند و توسط لایه ای از پلاسما که آهسته تر حرکت می کند، از اندوتلیوم جدا شده اند. از سوی دیگر، ایستایی و آشفستگی آثار سوء زیر را به دنبال دارند:

- |                                    |                             |
|------------------------------------|-----------------------------|
| 1- prothrombotic                   |                             |
| 2- Plasminogen activator inhibitor |                             |
| 3- turbulence                      | 4- stasis                   |
| 5- laminar                         | 6- hyperviscosity syndromes |

کشف آن عامل لیدن نامیده می‌شود. در میان افراد مبتلا به DVT مکرر، فراوانی این جهش به ۶۰٪ می‌رسد. جهش سبب بروز تغییر در یک ریشه اسید آمینه‌ای در فاکتور V می‌شود و آن را نسبت به تجزیه توسط پروتئین C مقاوم می‌کند. بدین ترتیب یک مکانیسم ضد انعقادی مهم برای تنظیم متقابل از دست می‌رود. افراد هتروزیگوت ۵ برابر بیشتر از افراد عادی دچار ترومبوز وریدی می‌شوند، در حالی که این خطر در افراد هموزیگوت به ۵۰ برابر افزایش می‌یابد.

- نوعی توالی نوکلئوتیدی منفرد (A تا G) در ناحیه ترجمه نشده ۳' پروترومبین یک آلل نسبتاً شایع است (در ۱-۲٪ جمعیت عمومی دیده می‌شود) که منجر به افزایش رونویسی پروترومبین می‌شود و استعداد ابتلا به ترومبوز وریدی را تا سه برابر افزایش می‌دهد.
- سطوح افزایش یافته هوموسیستتین منجر به ترومبوزهای شریانی و وریدی، و تشکیل آترواسکلروز (فصل ۱۰) می‌شود. آثار پیش انعقادی هوموسیستتین می‌تواند به دلیل پیوندهای تیواستری باشد که بین متابولیت‌های هوموسیستتین و تعدادی از پروتئین‌ها (شامل فیبرینوژن) شکل می‌گیرد. افزایش قابل توجه هوموسیستتین می‌تواند در اثر یک نقص ارثی سیستاتینون  $\beta$ - سنتتاز<sup>۲</sup> اتفاق بیفتد.
- حالت‌های افزایش انعقادپذیری اولیه که شیوع کمتری دارند عبارتند از کمبودهای ارثی ضدانعقادهایی نظیر آنتی‌ترومبین III، پروتئین C، یا پروتئین S؛ بیماران مبتلا به این کمبودها نوعاً با ترومبوز سیاهرگی و ترومبوسیتوپاتی راجعه در نوجوانی یا اوایل بزرگسالی تظاهر می‌کنند.

اگر چه خطر ترومبوز در ناقلین هتروزیگوت عامل V لیدن و واریان ژن پروترومبین تنها اندکی افزایش یافته است، این عوامل ژنتیکی به دو دلیل، اهمیت‌های دیگری هم دارند. اول، هر دو آلل غیرطبیعی به شکل قابل توجهی شایع‌اند، به طوری که افراد هموزیگوت و هتروزیگوت‌های پیچیده هم ناشایع نیستند، و این افراد در معرض خطر بالاتری برای ترومبوز قرار دارند. از آن مهم‌تر، افراد هتروزیگوت، در زمینه سایر عوامل خطر اکتسابی (مثل بارداری، استراحت طولانی مدت در بستر، و پروازهای هوایی طولانی مدت) با احتمال بیشتری به ترومبوز وریدی مبتلا می‌شوند. بنابراین، علل ارثی افزایش انعقادپذیری را باید در بیماران جوان (سن کمتر از ۵۰ سال) در نظر داشت، حتی در شرایطی که عوامل خطر اکتسابی دیگری نیز وجود دارند.

## جدول ۲-۴ وضعیت‌های مرتبط با افزایش انعقادپذیری

### اولیه (ژنتیکی)

#### شایع (> ۱٪ جمعیت)

جهش فاکتور V (جهش G1691A: فاکتور V لیدن)  
جهش پروترومبین (واریان G20210A)  
سطوح افزایش یافته عوامل VIII، IX، XI یا فیبرینوژن

#### نادر

کمبود آنتی‌ترومبین III  
کمبود پروتئین C  
کمبود پروتئین S

#### بسیار نادر

نقایص فیبرینولیز

هوموسیستینوری هموزیگوت (کمبود سیستاتینون  $\beta$ - سنتتاز)

### ثانویه (اکتسابی)

#### خطر بالای بروز ترومبوز

بی‌حرکتی یا استراحت طولانی‌مدت در بستر  
انفارکتوس میوکارد  
فیبریلسیون دهلیزی  
آسیب بافتی (جراحی، شکستگی، سوختگی‌ها)  
سرطان

دریچه‌های قلبی مصنوعی  
انعقاد درون‌رگی منتشر  
ترومبوسیتوپنی وابسته به هپارین  
سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید

#### خطر پایین بروز ترومبوز

کاردیومیوپاتی  
سندرم نفروتیک  
حالت‌های هیپراستروژنی (بارداری و پس از زایمان)  
استفاده از روش‌های خوراکی پیشگیری از بارداری  
کم‌خونی سلول داسی شکل  
مصرف دخانیات

را با مسامحه به عنوان هرگونه تغییر در مسیرهای انعقادی که زمینه را برای ترومبوز آماده می‌سازد تعریف می‌نمایند، و می‌توان آن را به اختلالات اولیه (ژنتیکی) و ثانویه (اکتسابی) تقسیم کرد (جدول ۲-۴).

در میان علل وراثتی افزایش انعقادپذیری، فراوان‌ترین آنها جهش‌هایی هستند که در ژن عامل V و ژن پروترومبین رخ می‌دهند:

- تقریباً ۱۵-۲۰٪ از جمعیت سفیدپوست حامل یک جهش اختصاصی عامل V می‌باشند (که به نام شهر هلندی محل

1- deep vein thrombosis

2- cystathione  $\beta$ - synthetase

می شود. سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی، یکی از علل میکروآنژیوپاتی کلیوی نیز هست، که باعث نارسایی کلیوی همراه با ترومبوزهای مویرگی و شریانی متعدد می شود (فصل ۱۴).

نام سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی از کشف بیمارانی با آنتی بادی های متصل شونده به فسفولیپیدها در گردش خون، آمده است. اما این نام گمراه کننده است، چرا که به نظر می رسد مهم ترین آثار بیماری زایی این سندرم، ناشی از اتصال آنتی بادی ها به اپی توپ هایی بر روی پروتئین ها است، که تا حدودی توسط فسفولیپیدها القا یا آشکار می شوند. اهداف مورد نظر آنتی بادی ها شامل پروترومبین و  $\beta_2$  - گلیکوپروتئین I می باشد؛  $\beta_2$  - گلیکوپروتئین I نوعی پروتئین پلاسمایی است که با سطح سلول های اندوتلیال و تروفوبلاست ها، در ارتباط می باشد. به نظر می رسد در بدن موجود زنده، این آنتی بادی ها به این پروتئین ها و احتمالاً پروتئین های دیگری متصل شده، و با مکانیسم های ناشناخته ای، باعث القای نوعی وضعیت افزایش انعقاد پذیری می شوند. به هر حال در آزمایشگاه، آنتی بادی ها با فسفولیپیدها تداخل کرده، و انعقاد را مهار می کنند (بنابراین، نام لوپوس آنتی کوآگولان یک نام بی مسما است). این آنتی بادی ها همچنین به وفور باعث بروز نتیجه مثبت کاذب در آزمایش سرولوژی سیفیلیس می شوند، چرا که آنتی ژن موجود در بررسی استاندارد سیفیلیس، در کاردیولپین هم حضور دارد.

سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی، دو نوع اولیه و ثانویه دارد. افرادی که مبتلا به نوعی بیماری خودایمنی شناخته شده مثل SLE (فصل ۵) هستند، به عنوان سندرم آنتی فسفولیپید ثانویه (در نتیجه یک SLE که از قبل وجود داشته) شناخته می شوند. در سندرم آنتی فسفولیپید اولیه بیماران فقط تظاهرات افزایش انعقاد پذیری را دارند و هیچ گونه شاهدی از سایر بیماری های خودایمنی ندارند؛ گاهی این اتفاق به دنبال مواجهه با داروها یا عفونت های به خصوصی ایجاد می شود. درمان شامل ضد انعقادها و سرکوب ایمنی می باشد. اگرچه آنتی بادی های آنتی فسفولیپید واضحاً با تمایل به انعقاد همراهی دارند، در ۱۵-۵٪ از افراد به ظاهر سالم نیز وجود دارند. این موضوع نشان می دهد که این آنتی بادی ها برای بروز تمام و کمال این سندرم لازم اند، ولی کافی نیستند.

افزایش انعقادپذیری ثانویه (اکتسابی) در بسیاری از شرایط دیده می شود (جدول ۴-۴). در بعضی موقعیت ها (مثلاً نارسایی قلبی یا تروما)، ایستایی یا آسیب عروقی مهم ترین عوامل هستند. افزایش انعقاد پذیری ناشی از مصرف OCP و شرایط افزایش استروژن در بارداری می تواند مرتبط با افزایش تولید عوامل انعقادی در کبد، و کاهش تولید آنتی ترومبین III، باشد. در سرطان های منتشر، رها سازی مشتقات تا پیش انعقادی تومور (مثلاً موسین از آدنوکارسینوم) زمینه ساز ترومبوز می شود. افزایش انعقادپذیری ناشی از افزایش سن، با افزایش تجمع پلاکتی و کاهش رها سازی PGI<sub>2</sub> از اندوتلیوم مرتبط است. مصرف دخانیات و چاقی با مکانیسم های ناشناخته ای، باعث افزایش انعقادپذیری می شوند.

از میان وضعیت های ترومبوفیلیک اکتسابی، دو بیماری از نظر بالینی مهم تر بوده و نیازمند توجه بیشتری هستند:

- سندرم ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT). این سندرم تقریباً در ۵٪ افراد تحت درمان با هپارین تجزیه نشده رخ می دهد (برای اهداف درمانی ضدانعقادی). این حالت آنتی بادی های در گردش را ایجاد می نماید که می توانند به کمپلکس های مولکولی هپارین و یک پروتئین غشای پلاکتی (فاکتور ۴ پلاکتی) متصل شوند (فصل ۱۲). اگر چه مکانیسم آن شناخته نشده نیست، به نظر می رسد. این آنتی بادی ها سپس می توانند به کمپلکس های مشابه موجود بر روی پلاکت و سطوح اندوتلیال بچسبند؛ نتیجه این عمل، فعال شدن، تجمع و مصرف پلاکت ها (در نتیجه، ترومبوسیتوپنی) و آسیب سلول های اندوتلیال است که یک حالت پیش ترومبوزی حتی در شرایط تجویز هپارین و شمار پایین پلاکتی ایجاد می نماید. هپارین تجزیه شده با وزن مولکولی پائین جدید به میزان کمتری اتوآنتی بادی ها را القا می کنند، اما در صورتی که آنتی بادی ها تشکیل شده باشند می توانند سبب بروز ترومبوز شوند.
- سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی این سندرم (که پیش تر، سندرم لوپوس آنتی کوآگولان نامیده می شد) تظاهرات گوناگونی نظیر ترومبوز راجعه، سقط مکرر، وژتاسیون های دریچه های قلب و ترومبوسیتوپنی دارد. بسته به بستر عروقی درگیر، تظاهرات بالینی می تواند شامل آمبولی ریوی (به دنبال ترومبوز وریدی اندام تحتانی)، هیپرتانسیون ریوی (ناشی از آمبولی های ریوی تحت بالینی مکرر)، سکتة مغزی، انفارکتوس روده، یا هیپرتانسیون کلیوی - عروقی. سقط جنین قابل توجهی با ترومبوز نیست، اما به نظر می رسد ناشی از مداخله ای با واسطه آنتی بادی، با رشد و تمایز تروفوبلاست ها است که منجر به عدم تشکیل جفت

ترومبوزها ممکن است در هرجایی از دستگاه قلبی - رگی پدیدار شوند: ترومبوزهای سرخرگی یا قلبی معمولاً در محل آسیب آندوتلیال یا جریان گردابی آغاز می‌شوند؛ ترومبوزهای سیاهرگی به‌طور مشخص در محل‌های ایستایی دیده می‌شوند. ترومبوزها به شکل موضعی، به سطح عروقی زیرین خود متصل هستند و تمایل دارند که به سمت قلب گسترش یابند. بنابراین، ترومبوزهای سرخرگی معمولاً از نقطه اتصال خود در جهت رو به عقب<sup>۱</sup> گسترش می‌یابند؛ ترومبوزهای سیاهرگی در جهت جریان خون، یعنی به طرف قلب، گسترش می‌یابند. دنباله گسترش یابنده ی آن ممکن است به خوبی اتصال نیافته باشد و، به ویژه در سیاهرگ‌ها، مستعد قطعه قطعه شدن و ایجاد یک آمبولوس<sup>۲</sup> می‌باشد.

ترومبوزها، ممکن است دارای ورقه‌هایی<sup>۳</sup> موسوم به خطوط زان<sup>۴</sup> باشند که در نگاه ظاهری (و میکروسکوپی) واضح‌اند. اینها توسط لایه‌های کم‌رنگی از پلاکت‌های آمیخته با مقداری فیبرین، و لایه‌های پررنگ‌تر حاوی گلبول‌های قرمز بیشتر، که به صورت یک‌درمیان قرار گرفته‌اند، تولید می‌شوند. خطوط زان تنها از این نظر حائز اهمیت‌اند که به طور ضمنی به معنای ترومبوز در محل جریان داشتن خون می‌باشند؛ بنابراین حضور آنها می‌تواند افتراق‌دهنده لخته‌ای که پیش از مرگ شکل گرفته، از لخته آرام غیر لایه‌ای که در شرایط پس از مرگ تشکیل شده، باشد. اگر چه ترومبوزهایی که در سیستم وریدی با جریان کم تشکیل می‌شوند، سطحی مشابه لخته‌های پس از مرگ دارند، بررسی دقیق معمولاً لایه‌هایی نامشخص را نشان می‌دهد.

ترومبوزهایی که از حفرات قلب یا از مجرای درونی آئورت منشأ می‌گیرند، ترومبوزهای جداری<sup>۵</sup> نامیده می‌شوند. انقباض نابهنجار میوکاردی (در اثر آریتمی‌ها، کاردیومیوپاتی گشاده‌شده، یا انفارکتوس میوکارد) یا آسیب به سطح اندومیوکارد (میوکاردیت، ترومای ناشی از کاتتر) منجر به تشکیل ترومبوزهای جداری قلبی می‌شود (شکل ۱۳A-۴). در حالی که پلاک‌های زخمی‌شده آترواسکلروتیک و گشادشدگی آنوریسمی، پیش‌سازهای تشکیل ترومبوز آئورتی می‌باشند (شکل ۱۳B-۴).

ترومبوزهای سرخرگی معمولاً مسدودکننده‌اند. آنها معمولاً غنی از پلاکت‌اند، زیرا فرایندهای منتهی به وقوع آنها (مثلاً آسیب آندوتلیال) باعث فعال شدن پلاکتی می‌شوند. ترومبوز معمولاً برروی یک پلاک

آترواسکلروتیک سوار است، هر چند سایر اشکال آسیب (واسکولیت، ضربه) ممکن است دخیل باشند. ترومبوزهای سیاهرگی (فلیبوترومبوز<sup>۶</sup>)، معمولاً همیشه مسدودکننده‌اند؛ آنها معمولاً مسافتی را به سمت قلب گسترش می‌یابند، و قالب طولی در مجرای رگ می‌سازند، که مستعد ایجاد آمبولی است. از آنجایی که این ترومبوزها در خون کندروی سیاهرگی شکل می‌گیرند، معمولاً حاوی گلبول‌های قرمز به دام افتاده بیشتری می‌باشند و بنابراین به ترومبوزهای سرخ، یا ایستایی، معروف هستند. فلیبوترومبوز با بیشترین شیوع (۹۰٪ از موارد) سیاهرگ‌های اندام‌های تحتانی را مبتلا می‌کند. با وفور کمتر، ترومبوزهای سیاهرگی ممکن است در اندام‌های فوقانی، شبکه اطراف پروستات، یا سیاهرگ‌های تخمدانی و اطراف رحم پدیدار شوند؛ آنها تحت شرایط خاص، ممکن است در سینوس‌های سخت‌شامه‌ای<sup>۷</sup> سیاهرگ باب، یا سیاهرگ کبدی یافت شوند.

در کالبدشکافی، لخته‌های پس از مرگ ممکن است با ترومبوزهای سیاهرگی اشتباه شوند. لخته‌های پس از مرگ ژلاتینی هستند و یک بخش آویزان به رنگ قرمز تیره دارند که در آنجا گلبول‌های قرمز توسط گرانوش ته‌نشین شده‌اند، و یک مایع رویی زردرنگ به نام «چربی جوجه»<sup>۸</sup> دارند؛ اینها معمولاً به دیواره زیرین متصل نمی‌باشند. برعکس، ترومبوزهای سرخ محکم‌تر هستند، تقریباً همیشه یک نقطه اتصال دارند، و حاوی رشته‌های خاکستری فیبرین‌های رسوب کرده، می‌باشند.

ترومبوزهای روی دریچه‌های قلب رویانه<sup>۹</sup> نام دارند. عفونت‌های باکتریایی یا قارچی خون‌آورده<sup>۱۰</sup> ممکن است منجر به آسیب دریچه‌ای و پیدایش توده‌ها یا رویانه‌های بزرگ ترومبوزی (آندوکاردیت عفونی، فصل ۱۱) شوند. رویانه‌های سترون همچنین می‌توانند بر روی دریچه‌های فاقد عفونت در مبتلایان به حالت‌های افزایش انعقادپذیری پدیدار شوند، که اصطلاحاً آندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی نامیده می‌شوند (فصل ۱۱). با شیوع کمتر، آندوکاردیت زگیلی (لیمن - ساکس) غیرعفونی ممکن است در بیمارانی که لوپوس اریتماتوی سیستمیک دارند (فصل ۵)، دیده شود.

1- retrograde

2- embolus

3- laminations

4- lines of Zahn

5- mural thrombi

6- phlebothrombosis

7- dural sinuses

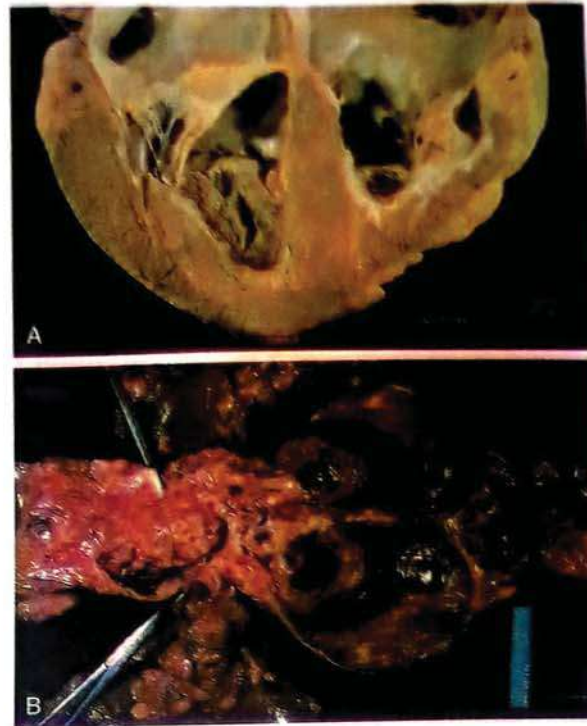
8- chicken fat

9- vegetations

10- blood-borne

اکتسابی نسبت به تجزیه اهمیت بالینی دارد؛ بدین ترتیب که تجویز درمانی داروهای فیبرینولیتیک (نظیر t-PA در ترومبوز حاد کرونری) عمدتاً مؤثر نیست، مگر این که طی چندین ساعت از تشکیل ترومبوز داده شود.

• سازمان‌یابی و مجرادر شدن مجدد<sup>۴</sup>. ترومبوزهای کهنه‌تر معمولاً در اثر رشد سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچه صاف و فیبروبلاست‌ها به درون ترومبوز غنی از فیبرین سازمان پیدا می‌کند (شکل ۱۴-۴). با گذشت زمان، مجاری موئینه تشکیل می‌شوند که ممکن است با یکدیگر آناتوموز شده و مجراهایی از یک انتهای ترومبوز به انتهای دیگر ایجاد نمایند، که تا حدی پیوستگی مجاری اصلی را از نو برقرار می‌سازند. با اینکه این مجاری ممکن است نتوانند جریان خون قابل‌ملاحظه‌ای را در بسیاری از رگ‌های مسدود شده برقرار کنند، ولی این مجرادر شدن مجدد در حقیقت ترومبوز را به توده رگ‌دار شده‌ای از بافت همبند تبدیل می‌کند که در نهایت با دیواره رگ یکی می‌شود. گهگاه، مرکز یک ترومبوز به جای آن که ارگانیزه شود، دستخوش گوارش آنزیمی می‌شود، که احتمالاً به علت آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی از لکوسیت‌های به دام افتاده است. در صورتی که باکتری‌ها کاشته شوند، محتویات حاصل از تجزیه ترومبوز بهترین محیط کشت را تشکیل می‌دهد و عفونت حاصله می‌تواند با تضعیف دیواره رگ سبب ایجاد آنورسم مایکوتیک شود (فصل ۱۰).

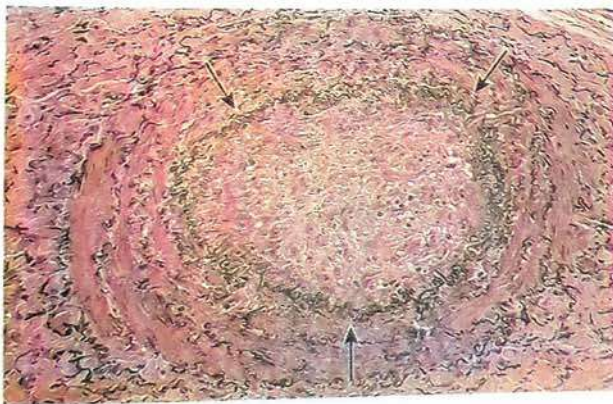


شکل ۱۳-۴ ترومبوزهای جداری. (A) ترومبوز در رئوس بطنی چپ و راست، که بر روی یک جوشگاه سفید فیبرو قرار دارد. (B) ترومبوز لایه‌لایه در یک آنورسم گشاد شده آنورت شکمی. ترومبوزهای جداری متعدد شکسته روی ضایعات آترواسکلروزی پیشرفته قسمت‌های نزدیک‌تر آنورت نیز سوار شده‌اند (سمت چپ شکل).

### سرنوشت ترومبوز

اگر بیمار از اثرات بلافصل یک انسداد رگی ترومبوزی جان سالم به در برد، ترومبوزها طی روزها یا هفته‌های آینده دستخوش ترکیبی (به درجات مختلف) از چهار رویداد زیر می‌شوند:

- گسترش<sup>۱</sup>. ترومبوز ممکن است پلاکت‌ها و فیبرین بیشتری انباشته کند (گسترش یابد) و در نهایت یک رگ حیاتی را مسدود سازد یا آمبولیزه شود.
- آمبولیزاسیون<sup>۲</sup>. ترومبوزها ممکن است از جای خود کنده شده و به محل‌های دیگر موجود در تشکیلات رگی حمل شوند.
- انحلال<sup>۳</sup>. در صورتی که ترومبوز به تازگی تشکیل شده باشد، فعال شدن عوامل فیبرینولیتیک می‌تواند سبب کوچک شدن سریع و از بین رفتن کامل آن شود. در ترومبوزهای قدیمی‌تر، پلی‌مریزاسیون گسترده فیبرینی، ترومبوز را نسبت به پروتولیز ناشی از پلاسمین مقاوم می‌کند و تجزیه ترومبوز غیرمؤثر است. این مقاومت



شکل ۱۴-۴ یک لخته سازمان‌دهی شده. نمای با بزرگنمایی کم یک شریان دچار ترومبوز که تحت رنگ‌آمیزی بافت ارتجاعی قرار گرفته است. لومن اصلی توسط لامینای ارتجاعی داخلی پوشانیده شده است (پیکان‌ها) و کاملاً توسط ترومبوز سازمان‌دهی شده پر شده است.

1- propagation  
3- dissolution

2- embolization  
4- recanalization

## خصوصیات بالینی

همراهانند. آزاد شدن عوامل پیش‌انعقادی ناشی از تومور علت احساس افزایش خطر پدیده‌های ترومبوآمبولیک در سرطان‌های منتشر است. به این حالت ترومبوسیت مهاجر گفته می‌شود. چرا که تمایل دارد به صورت گذرا بسترهای وریدی مختلف را درگیر کند. مثال دیگر سندرم ترومبوستاز است که به نام آرماند ترومبوستاز که این بیماری را شرح داد و خود نیز از این بیماری رنج می‌برد، اسم‌گذاری شده است. علاوه بر این، فارغ از هر گونه بیماری بالینی، خطر DVT در افرادی بالای ۵۰ سال افزایش می‌یابد.

## ترومبوزهای شریانی و قلبی

آترواسکلروز یک علت عمده برای ترومبوزهای شریانی است، زیرا با از دست رفتن یک پارچگی اندوتلیوم و جریان غیر طبیعی خون همراهی دارد (شکل ۱۳B-۴). انفارکتوس میوکارد ممکن است از طریق ایجاد آسیب اندوکارد و انقباض میوکاردی با حرکات مختل، زمینه‌ساز ترومبوز جداری قلبی شود (شکل ۱۳A-۴)، و بیماری روماتیسمی قلبی می‌تواند با ایجاد اتساع و فیبریلاسیون دهلیزی، تشکیل ترومبوز جداری دهلیزی را تحریک کند. هر دو نوع لخته جداری آنورتی و قلبی مستعد آمبولیزه شدن هستند. اگر چه هر بافتی ممکن است متأثر شود، مغز کلیه‌ها و طحال به دلیل جریان خون بالا، معمولاً هدف این آمبولی‌ها واقع می‌شوند.

## خلاصه

## ترومبوز

- تشکیل ترومبوز به وجود یکی یا بیشتر از اجزای تریاد ویرشو بستگی دارد:
- آسیب اندوتلیال (نظیر توکسین‌ها، افزایش فشار خون، التهاب یا محصولات متابولیکی)
- جریان غیر طبیعی خون، نظیر ایستایی یا جریان گردابی (به علت آنوریسم و پلاکت‌های آترواسکلروتنیک)
- افزایش انعقادپذیری که می‌تواند اولیه (فاکتور V لیدن، افزایش ساخت پروترومبین، کمبود آنتی‌ترومبین III) یا ثانویه (نظیر استراحت در بستر، آسیب بافتی و بدخیمی) باشد.
- ترومبوزها می‌توانند انتشار پیدا کنند، حل شوند، سازمان یافته و یا متحرک گردند.
- ترومبوز با انسداد موضعی عروق یا آمبولی دیستانال سبب آسیب بافتی می‌شود.

ترومبوزها از این جهت حائز اهمیت هستند که می‌توانند سبب انسداد شریان‌ها و وریدها شوند و به صورت منابع بالقوه آمبولی در آیند. اهمیت هر یک از این موارد بستگی به آن دارد که ترومبوز در کجا رخ می‌دهد. بنابراین، درحالی‌که ترومبوزهای سیاهرگی ممکن است در بسترهای رگی دیستانال به انسداد باعث احتقان و خیز شوند، یک پیامد بسیار ناگوارتر آن است که ترومبوزها ممکن است به ریه‌ها آمبولیزه شوند و منجر به مرگ گردند. برعکس، هرچند ترومبوزهای سرخرگی می‌توانند آمبولیزه شده و انفارکتوس اقفی ایجاد کنند، اما نقش آنها در انسداد رگی در محل‌های حیاتی (از قبیل رگ‌های کرونر یا مغزی)، بسیار مهم‌تر است.

## ترومبوز سیاهرگی (فلبوترومبوز)

کثر قریب به اتفاق ترومبوزهای سیاهرگی در سیاهرگ‌های سطحی یا عمقی پا رخ می‌دهند. ترومبوزهای سیاهرگی سطحی معمولاً در دستگاه صافن، به ویژه هنگامی که واریس وجود داشته باشد، دیده می‌شوند. این قبیل ترومبوزها ممکن است دردناک باشند، و احتقان موضعی و تورم ناشی از جریان وریدی مختل ایجاد کنند، و پوست روی آن محل را مستعد عفونت و خیم‌های واریسی کنند، اما به ندرت آمبولیزه می‌شوند. ترومبوزهای عمقی (DVT) موجود در سیاهرگ‌های بزرگتر پا در محل مفصل زانو یا بالاتر از آن (مثلاً سیاهرگ‌های پوپلیته، رانی، ایلیاک)، وخیم‌تر هستند، چرا که ممکن است آمبولیزه شوند. اگر چه آنها ممکن است باعث درد موضعی و خیز شوند، کانال‌های کولترال معمولاً انسداد وریدی را احاطه می‌کنند. در نتیجه، DVTها در تقریباً ۵۰٪ بیماران کاملاً بدون علامت هستند و تنها زمانی تشخیص داده می‌شوند که به ریه‌ها آمبولیزه شده‌اند. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، DVTهای اندام تحتانی با ایستایی خون و وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری همراهانند (جدول ۲-۴). بدین ترتیب عوامل مستعدکننده شایع عبارتند از نارسایی احتقانی قلب، استراحت در بستر و بی‌حرکتی. دو مورد آخر با کاستن از عمل دوشندگی عضلات پا باعث کندشدن بازگشت وریدی می‌شوند. ضربه، جراحی و سوختگی‌ها نه تنها سبب بی‌حرکت شدن بیمار می‌شوند، بلکه با آسیب عروقی، آزاد شدن عوامل پیش‌انعقادی، افزایش ساخت کبدی عوامل انعقادی و کاهش تولید t-PA مرتبطانند. عوامل مختلفی به تمایل به تشکیل لخته طی بارداری کمک می‌کنند. علاوه بر احتمال انفوزیون مایع آمنیوتیک به داخل جریان خون در زمان وضع حمل، فشار ناشی از جنین و رحم در حال رشد می‌تواند باعث ایستایی خون در وریدهای پا شود. همچنین بارداری طول کشیده و دوران پس از وضع حمل با نوعی حالت افزایش انعقادپذیری



شکل ۱۵-۴ آمبولی حاصل از ترومبوز وریدی عمقی اندام تحتانی که در شاخه شریان ریوی گیر افتاده است.

زانو منشأ می‌گیرند. آمبولیزاسیون از عروق تحتانی پا ناشایع است.

ترومبوزهای قطعه‌قطعه شده حاصل از DVTها از میان کانال‌هایی که به تدریج بزرگ می‌شوند می‌گذرند و معمولاً پیش از گیر افتادن در عروق ریوی از سمت راست قلب عبور می‌کنند. یک PE برحسب اندازه آن، ممکن است سرخرگ اصلی ریوی را مسدود نماید، در عرض محل دو شاخه شدن آن گیر کند (آمبولوس زنی شکل)<sup>۲</sup>، یا اینکه به درون سرخرگچه‌های منشعب‌شونده کوچکتر راه یابد (شکل ۱۵-۴). در موارد فراوان، آمبولوس‌های متعدد (شاید به‌طور متوالی)، یا رگباری از آمبولوس‌های کوچکتر منشأ گرفته از یک توده واحد بزرگ وجود دارند؛ عموماً، بیماری که یک آمبولوس ریوی داشته است، در معرض خطر بالای ابتلا به آمبولوس‌های بیشتر قرار دارد. به ندرت، یک آمبولوس ممکن است از میان یک نقص بین دهلیزی یا بین بطنی گذشته و به گردش خون عمومی دسترسی یابد (آمبولی متناقض)<sup>۴</sup>. در اینجا برخی اظهارنظرهای کلی درباره آمبولی ریوی ارائه شده‌اند (بحث کامل‌تر در این زمینه در فصل ۱۳ ارائه خواهد شد).

- اکثر آمبولی‌های ریوی (۶۰٪ تا ۸۰٪) کوچک، و از نظر بالینی خاموش‌اند. با گذشت زمان، آنها دستخوش ارگانیزاسیون شده و با جدار رگ یکی می‌شوند؛ در برخی موارد ارگانیزاسیون ترومبوآمبولی یک پره<sup>۵</sup> رشته‌ای ظریف در عرض رگ از خود بر جای می‌نهد.
- در سوی دیگر طیف، آمبولی بزرگی که سبب انسداد یک

## انعقاد داخل عروقی منتشر

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) شروع ناگهانی ترومبوزهای گسترده در جریان خون عروق کوچک می‌باشد. این حالت ممکن است در شرایط مختلفی از جمله عوارض مامایی تا بدخیمی‌های پیشرفته دیده شود. ترومبوزهای داخل عروقی گسترده پلاکت‌ها و پروتئین‌های انعقادی را مصرف می‌کنند (به همین دلیل به آنها اختلال انعقادی مصرفی نیز گفته می‌شود، و هم زمان، مکانیسم‌های تجزیه لخته نیز فعال می‌شوند. بنابراین ممکن است در یک بیمار هم‌زمان، هم تشکیل لخته دیده شود و هم خونریزی، این موضوع همراه با سایر اختلالات خونریزی‌دهنده، به تفصیل در فصل ۱۲ شرح داده شده است).

## آمبولی

آمبولوس یک توده جامد، مایع، یا گازی درون رگی جدا شده است که توسط خون به محلی دور از نقطه خاستگاهش حمل می‌شود و معمولاً در آنجا انفارکتوس یا اختلال عملکرد ایجاد می‌کند. بخش اعظم کل آمبولوس‌ها ثمره قسمتی از یک ترومبوز کنده شده می‌باشند، و اصطلاح رایج ترومبوآمبولی<sup>۳</sup> نیز از همین جا منشأ می‌گیرد. اشکال نادر آمبولوس‌ها عبارتند از قطرات چربی، حباب‌های هوا یا نیتروژن، باقی‌مانده‌های آترواسکلروز (آمبولوس‌های کلسترولی)، قطعات تومور، تکه‌های مغز استخوان، یا مایع آمنیوتیک. آمبولوس‌ها در رگ‌هایی که آنقدر کوچک‌اند که اجازه عبور بیشتر را نمی‌دهند، به طور اجتناب‌ناپذیری گیر می‌کنند و منجر به انسداد رگی کامل یا نسبی می‌شوند. آمبولوس‌ها، برحسب محل خاستگاه، ممکن است در هر جایی از درخت رگی گیر کنند؛ پیامد اولیه آمبولیزاسیون سیستمیک نکرور ایسکمیک (انفارکتوس) در بافت‌های بعد از خودش است، در حالی که آمبولیزاسیون در گردش ریوی، منجر به هیپوکسی، هیپوتانسیون و نارسایی قلب راست می‌شود.

## ترومبوآمبولی ریوی

آمبولی ریوی از ترومبوزهای وریدی عمقی منشأ گرفته، و شایع‌ترین شکل از بیماری‌های ترومبوآمبولیک می‌باشد. میزان بروز آمبولی ریوی (PE) ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار بستری در بیمارستان است. با اینکه میزان آمبولی ریوی کشنده از دهه ۱۹۹۰ به میزان قابل توجهی کاهش یافته است، ولی این مشکل هنوز هم سالیانه باعث قریب به ۱۰۰,۰۰۰ مورد مرگ‌ومیر در ایالات متحده می‌شود. در بیش از ۹۵٪ از موارد، آمبولی‌های وریدی از ترومبوزهای سیاهرگ‌های عمقی پا در بالای سطح

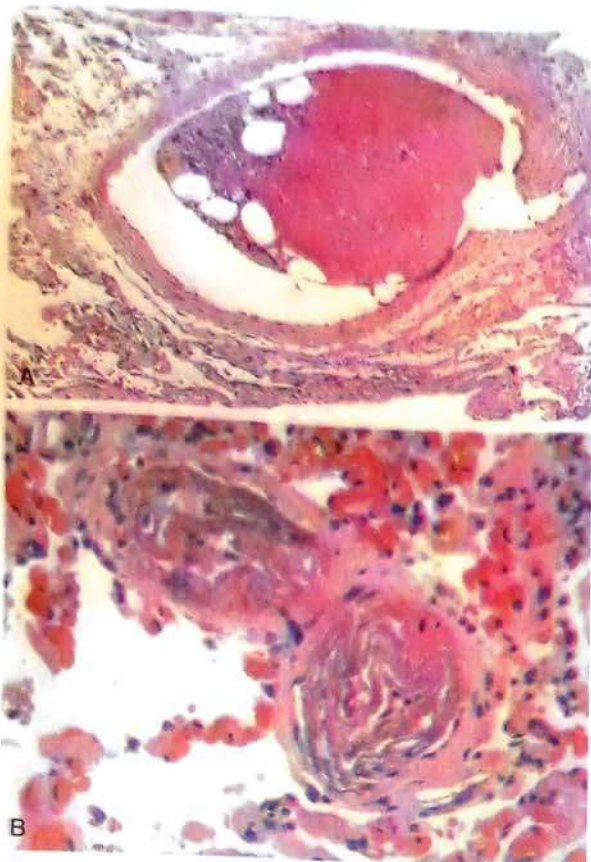
1- embolism

2- thromboembolism

3- saddle embolus

4- paradoxical embolism

5- web



شکل ۱۶-۴ انواع ناشایع آمبولی. (A) آمبولی مغز استخوان. آمبولی از مغز استخوان خونساز و سلول‌های چربی مغز استخوان (فضاهای شفاف) تشکیل شده است که به ترومبوز متصل‌اند. (B) آمبولی مایع آمنیوتیک. دو شریانچه ریوی با گردبادهای ورقه‌ای از سلول‌های سنگفرشی جنین پر شده‌اند. بافت ریه اطراف ادماتو و محتقن است.

بلند) باعث رها شدن گویچه‌های میکروسکوپی چربی به جریان خون می‌شود. آمبولی‌های چربی و مغز استخوان یافته‌های نسبتاً شایعی پس از احیای شدید قلبی ریوی هستند، اما اهمیت بالینی اندکی دارند. به‌طور مشابهی، با وجود اینکه آمبولی‌های چربی و مغز استخوان در تقریباً ۹۰٪ از افراد دچار آسیب استخوانی شدید رخ می‌دهند (شکل ۱۶A-۴)، در کمتر از ۱۰٪ موارد، تظاهرات بالینی دارند. با این حال، در تعداد اندکی از بیماران سندرم علامتداری به نام سندرم آمبولی چربی رخ می‌دهد که با بی‌کفایتی ریوی، علائم نورولوژیک، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی، راش منتشر به صورت پتشی خود را نشان می‌دهد و در ۱۰٪

- شریان ریوی بزرگ شود می‌تواند باعث مرگ ناگهانی شود.
- انسداد سرخرگ‌های با اندازه متوسط در اثر آمبولی، و به دنبال آن، پارگی مویرگ‌های بعد از آنها ممکن است منجر به خونریزی ریوی شود. اما معمولاً - به علت جریان خون از یک گردش خون برونشی دست‌نخورده (گردش دوگانه) به درون ناحیه - باعث انفارکتوس ریوی نمی‌شود. با این حال، یک آمبولی مشابه در زمینه نارسایی طرف چپ قلب (و جریان خون کند حاصله در سرخرگ برونشی)، ممکن است منجر به یک انفارکت<sup>۱</sup> ریوی شود.
- انسداد شاخه‌های کوچک پایان - سرخرگچه‌ای<sup>۲</sup> ریوی در اثر آمبولی، معمولاً منجر به انفارکتوس مرتبط با آن می‌شود.
- آمبولی‌های متعدد در طی زمان ممکن است باعث افزایش فشار خون ریوی همراه با نارسایی قلب راست (کورپولمونل) شوند.

### ترومبوآمبولی سیستمیک

بیشتر آمبولی‌های سیستمیک (۸۰٪) از ترومبوزهای جداری قلبی منشأ می‌گیرند، که دو سوم آنها با انفارکتوس‌های دیواره بطن چپ همراهند و یک چهارم دیگر نیز با اتساع دهلیز چپ (مثلاً ثانویه به بیماری دریچه میترا) ارتباط دارند. مابقی موارد عمدتاً از ترومبوزهای مرتبط با پلاک‌های آترواسکلروتیک زخمی شده یا آنوریسم‌های آنورتی، یا از قطعه‌قطعه شدن یک رویانه دریچه‌ای (فصل ۱۱)، یا سیستم وریدی (آمبولی متناقض) منشأ می‌گیرند. ۱۵-۱۰٪ از آمبولی‌های سیستمیک، منشأ نامشخص دارند.

برخلاف آمبولی‌های سیاهرگی، که معمولاً به طور عمده در ریه گیر می‌کنند، آمبولی‌های سرخرگی می‌توانند به محل‌های بسیار متنوعی بروند؛ محل توقف بستگی به نقطه خاستگاه ترومبوآمبولی و حجم نسبی خون جریان‌یافته از میان بافت‌های پایین‌دست<sup>۳</sup> دارد. محل‌های عمده برای آمبولیزاسیون سرخرگچه‌ای عبارتند از اندام‌های تحتانی (۷۵٪) و مغز (۱۰٪)؛ روده‌ها، کلیه‌ها، و طحال به میزان کمتری درگیر می‌شوند. پیامدهای آمبولی‌های عمومی به میزان تأمین رگی جانبی<sup>۴</sup> در بافت مبتلا، آسیب‌پذیری بافت در برابر ایسکمی، و قطر رگ مسدود شده بستگی دارند؛ با این حال، عموماً آمبولی‌های سرخرگی باعث انفارکتوس بافت‌هایی می‌شوند که توسط آن رگ خونرسانی می‌شوند.

### آمبولی چربی

آسیب ناشی از لخته‌شدگی بافت نرم یا پاره شدن عروق سینوزوئیدی مغز استخوان (مثلاً در شکستگی استخوان‌های

1- infarct

2- end-arteriolar

3- down-stream

4 - collateral

5- fat embolism

علت زمینه‌ای عبارت است از انفوزیون مایع آمنیوتیک (و کلیه محتویات آن) به درون گردش خون مادری از طریق یک پارگی در غشاهای جفتی و/یا پاره شدن سیاهرگ‌های رحمی. یافته‌های بافت‌شناسی عبارتند از سلول‌های سنگفرشی ریخته شده از پوست جنین، موهای لانگو<sup>۱</sup>، چربی ناشی از ورنیکس کارنوزا<sup>۲</sup>، و موسین ناشی از دستگاه تنفسی یا گوارش جنین در گردش خون ریوی مادر (شکل B ۱۶-۴). از جمله یافته‌های دیگر می‌توان به خیز قابل توجه ریوی، آسیب منتشر آلوئولی (فصل ۱۳) و ترومبوزهای فیبرینی سیستمیک حاصل از انعقاد داخل عروقی منتشر اشاره کرد.

### آمبولی هوا

حباب‌های هوا در گردش خون می‌توانند باعث مسدود شدن جریان خون و بروز آسیب ایسکمیک دیستال شوند. بنابراین، گیر کردن مقدار کوچکی هوا در رگ کرونری در طول جراحی بای‌پس قلبی یا در گردش خون مغزی به دنبال انجام جراحی اعصاب در "وضعیت نشسته" می‌تواند با انسداد جریان خون سبب بروز عوارض وخیمی شود. آمبولی کوچک هوا در وریدها معمولاً اثرات مخرب چندانی ندارد، اما طی مداخلات مامایی یا لاپاراسکوپیک یا به دنبال آسیب دیواره قفسه‌سینه ممکن است مقادیر کافی هوا وارد گردش خون ریوی شود و سبب بروز هیپوکسی گردد. آمبولی وریدی بسیار بزرگ در قلب گیر افتاده و سبب مرگ بیمار می‌شود.

شکل خاصی از آمبولی گازی موسوم به بیماری رفع فشار<sup>۳</sup>، هنگامی رخ می‌دهد که افراد در معرض تغییرات ناگهانی فشار جوی قرار می‌گیرند. غواصان اسکوبا<sup>۴</sup> و آب‌های عمیق، کارگران ساختمانی زیر آب، و افراد واقع در هواپیماهایی که در حال اوج‌گیری سریع بوده و فشار هوای داخل آنها کاهش یافته است، همگی در معرض خطر می‌باشند. هنگامی که هوا در فشار بالا تنفس می‌شود (مثلاً هنگام غواصی در آب‌های عمیق)، مقادیر افزایش یافته‌ای از گاز (به ویژه نیتروژن) در خون و بافت‌ها حل می‌شود. در صورتی که بعداً غواص با سرعت بیش از حد بالا بیاید (فشارش را کم کند)، این نیتروژن در بافت‌ها گسترش می‌یابد و به صورت حباب محلول خون خارج شده، آمبولی‌های گازی تشکیل می‌دهد که می‌تواند سبب بروز ایسکمی بافتی شود. پیدایش سریع حباب‌های گاز در درون ماهیچه‌های اسکلتی و بافت‌های نگاهدارنده درون و اطراف مفاصل، مسئول وضعیت

موارد کشته شده است. علائم و نشانه‌های بالینی ۱ تا ۳ روز پس از آسیب به صورت شروع ناگهانی تاکی‌پنه، دیس‌پنه، تاکی‌کاردی، تحریک‌پذیری و بی‌قراری که می‌تواند به سرعت به سوی دلیریوم و کما برود خود را نشان می‌دهند. ترومبوسیتونی، به دلیل اتصال پلاکت‌ها به توده چربی، و به دنبال آن، تجمع یا گیر افتادنشان در طحال، اتفاق می‌افتد. آنمی می‌تواند نتیجه فرآیند مشابهی از اتصال گلبول‌های قرمز، و/یا همولیز باشد. راش پتشیال منتشر (که در ۵۰-۲۰٪ موارد دیده می‌شود) مربوط به شروع ناگهانی ترومبوسیتونی بوده، و یک ویژگی تشخیصی مفید می‌باشد.

بیماری‌زایی سندرم آمبولی چربی احتمالاً دربرگیرنده انسداد مکانیکی و آسیب بیوشیمیایی است. میکروآمبولی چربی، عروق ریز ریوی و مغزی را هم مستقیماً و هم از طریق تجمع پلاکتی مسدود می‌نماید. روند بیماری‌زایی با آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد از قطرک‌های چربی سبب آسیب موضعی سمی اندوتلیوم می‌شود. فعال‌سازی پلاکت‌ها و به‌کارگیری گرانولوسیت‌ها (با رادیکال‌های آزاد، پروتئاز و ایکوزانوئیدها؛ فصل ۳) درگیری عروقی را تکمیل می‌کند. از آنجا که چربی‌ها هنگام استفاده از حلال‌های پارافینی به کار گرفته شده در آماده‌سازی بافت‌ها، حل می‌شوند، مشاهده قطرک‌های ریز چربی (در غیاب شواهد دیگر) نیازمند روش‌های خاص (نظیر برش‌های منجمد و رنگ‌آمیزی چربی) است.

### آمبولی مایع آمنیوتیک

آمبولی مایع آمنیوتیک یک عارضه وخیم، اما خوشبختانه ناشایع زایمان و دوره بلافاصله پس از زایمان است که در ۱ مورد از هر ۴۰,۰۰۰ زایمان اتفاق می‌افتد. میزان مورتالیتته آن حدوداً ۸۰٪ است، به طوری که شایع‌ترین علت مرگ مادران را در کشورهای توسعه‌یافته به خود اختصاص می‌دهد. این بیماری علت ۱۰٪ موارد مرگ‌ومیر مادران در ایالات متحده آمریکا است. حدوداً ۸۵٪ افرادی که زنده می‌مانند از نوعی نقص عصبی پایدار رنج می‌برند. شروع آن با تنگی نفس شدید و ناگهانی، سیانوز، و شوک ناشی از کاهش فشار خون مشخص می‌شود، و به دنبال آن حرکات تشنجی و کوما رخ می‌دهند. در صورتی که بیمار از بحران اولیه جان سالم به در برد، نوعی خیز ریوی پدیدار می‌شود، که در نیمی از بیماران با انعقاد درون رگی منتشر (ناشی از آزاد شدن مواد ترومبوزا از مایع آمنیوتیک) همراه است. در واقع، به نظر می‌رسد که مرگ‌ومیر و ناتوانی در این موارد، ناشی از انسداد مکانیکی عروق ریوی نیست، بلکه به دلیل فعالیت بیوشیمیایی سیستم انعقادی و سیستم ایمنی اولیه است که توسط مواد مایع آمنیوتیک القا شده‌اند.

1- vernix caseosa

2- vernix caseosa

3- air embolism

4- decompression sickness

5- Scuba: «دستگاه خودکفای تنفس زیر آبی»

آمبولی چربی می‌تواند پس از آسیب‌های شکسته<sup>۱</sup> استخوان‌ها اتفاق بیفتد. علائم آن شامل نارسایی ریوی و آسیب عصبی می‌باشد. آمبولی مایع آمیوتیک ممکن است به دنبال زایمان رخ دهد، و می‌تواند باعث بروز عوارض ریوی و مغزی کشنده‌ای شود. آمبولی هوا ممکن است پس از رفع فشار سریع اتفاق بیفتد، که اغلب در غواصان رخ می‌دهد. این امر، نتیجه حباب‌دارشدگی ناگهانی نیتروژن است که در فشارهای بالاتر، در خون حل شده بود.

### انفارکتوس

انفارکت منطقه‌ای از نکرور ایسکمیک است که از طریق انسداد حمایت عروقی در یک بافت خاص ایجاد می‌شود. انفارکتوس بافتی که به طور اولیه قلب و مغز را درگیر می‌کند علت شایع و فوق‌العاده مهمی برای بیماری بالینی است. تقریباً ۴۰٪ از کل موارد مرگ در ایالات متحده توسط بیماری قلبی - عروقی ایجاد می‌شود، و اکثر این‌ها را می‌توان به انفارکتوس میوکارد یا مغزی نسبت داد. انفارکتوس ریوی یک عارضه متداول در تعدادی از زمینه‌های بالینی است، انفارکتوس روده معمولاً کشنده است، و نکرور ایسکمیک اندام‌ها (قانقاریا)<sup>۶</sup> مشکلی جدی در جمعیت مبتلا به دیابت است.

علت اکثر موارد انفارکتوس ترومبوز شریانی یا آمبولی شریانی است. علل ناشایع‌تر انسداد شریانی عبارتند از اسپاسم عروقی، گسترش آتروم ثانویه به خونریزی داخل پلاک و فشار خارجی بر روی یک رگ، به‌طور مثال ناشی از تومور، دایسکسیون آنوریسم آئورت یا بروز خیز در یک فضای محدود (مثلاً در سندرم کمپارتمان قدامی تیبیال). سایر علل ناشایع انفارکتوس بافت شامل پیچش عروق (در تورشن بیضه<sup>۷</sup> یا وولولوس روده<sup>۸</sup>)، پارگی تروماتیک عروق و گیر افتادن در ساک هرنی می‌باشند. هرچند ترومبوز سیاهرگی ممکن است باعث انفارکتوس شود، اما با شیوع بیشتر صرفاً باعث انسداد سیاهرگی و احتقان می‌شود. معمولاً، مجاری کنارگذر بعداً به سرعت باز می‌شوند تا جریان خروجی کافی به نسبت جریان ورودی شریانی را فراهم کنند. بنابراین، انفارکت‌های ناشی از ترومبوز وریدی معمولاً فقط در اعضای که تنها یک ورید و ابران دارند (مانند بیضد و تخمدان) اتفاق می‌افتند.

دردناکی است که دردهای کمرشکن<sup>۱</sup> نامیده می‌شود (این دردها اولین بار در دهه ۱۸۸۰ به این نام خوانده شدند، چون افراد مبتلا مشخصاً پشت خود را به گونه‌ای خم می‌کردند که مشابه حالت رایج در میان زنان آن زمان بود و اصطلاحاً "کمر یونانی" خوانده می‌شد). همچنین آمبولی‌های گازی ممکن است باعث خیز، خونریزی، و آمپیم یا آتلکتازی کانونی در ریه شوند که منجر به زجر<sup>۲</sup> تنفسی، موسوم به خفقان<sup>۳</sup> می‌شود. حباب‌ها در دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند باعث اختلال مغزی و حتی شروع ناگهانی کوما شوند. شکل مزمن‌تری از بیماری رفع فشار بیماری کیسون<sup>۴</sup> نامیده می‌شود، که در آن آمبولی‌های گازی مزمن یا راجعه در استخوان‌ها منجر به کانون‌های متعددی از نکرور ایسکمیک می‌شوند؛ شایع‌ترین محل‌های درگیری عبارتند از دو سر استخوان ران، تیبیا، و استخوان بازو.

درمان بیماری رفع فشار متشکل است از قرار دادن فرد در یک محفظه فشار بالا که در آنجا می‌توان فشار جوی را افزایش داد، و به این ترتیب حباب‌های گاز را به زور به حالت محلول بازگرداند. رفع آهسته فشار (که بعداً صورت می‌پذیرد) اجازه جذب مجدد و تدریجی گازها و خروج آنها را در بازدم می‌دهد، به‌طوری که حباب‌های مسدودکننده دوباره تشکیل نمی‌شوند.

### خلاصه

#### آمبولی

- آمبولی یک توده جامد، مایع یا گازی است که توسط جریان خون به محلی دور از مبدأ خود انتقال می‌یابد. اغلب آنها جزئی از یک ترومبوز جدا شده هستند.
- آمبولی ریوی به طور اولیه از ترومبوزهای وریدهای عمقی اندام تحتانی منشأ می‌گیرند. اثرات آنها عمدتاً بستگی به اندازه آمبولی، و محلی که در آن گیر می‌کند دارد. این عواقب می‌تواند شامل نارسایی قلب راست، خونریزی ریوی، انفارکتوس ریوی، یا مرگ ناگهانی باشد.
- آمبولی سیستمیک به‌طور اولیه از دیواره قلب یا ترومبوز دریچه‌ها، آنوریسم آئورت یا پلاک آترواسکروتیک ناشی می‌شود. اینکه آیا آمبولی سبب انفارکتوس شود یا خیر به محل آمبولی و گردش خون جانبی بستگی دارد.

1- the bends

2- distress

3- chokes

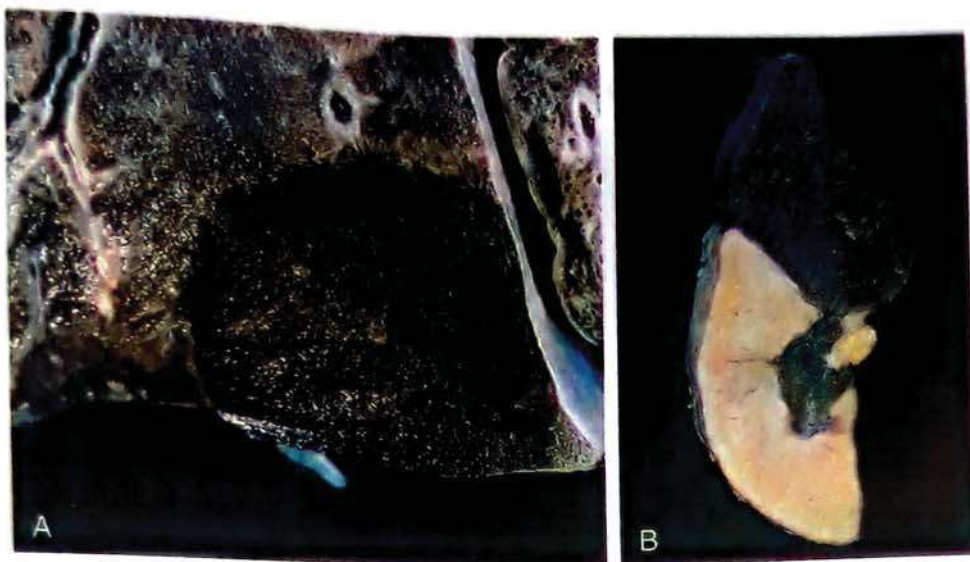
4- caisson disease

5- crushing injuries

6- gangrene

7- torsion

8- bowel volvulus



شکل ۱۷-۴ انفارکت‌های سرخ و سفید. (A) انفارکت رویی خونریزی تقریباً گوه‌ای شکل (انفارکت سرخ) (B) انفارکت رنگ‌پریده با حدود مشخص در طحال (انفارکت سفید).

### ریخت‌شناسی

انفارکت‌ها را می‌توان براساس رنگشان (که مقدار خونریزی را نشان می‌دهد)، و وجود یا فقدان عفونت میکروبی، طبقه‌بندی نمود. بنابراین، انفارکت‌ها ممکن است سرخ (خونریز) یا سفید (کم‌خون) باشند، و ممکن است سپتیک<sup>۱</sup> یا ساده باشند.

**انفارکت‌های سرخ** (شکل ۱۷A-۴) در حالت‌های زیر رخ می‌دهند: (۱) در نتیجه انسدادهای سیاهرگی (مثلاً در پیش‌تخمدان)؛ (۲) در بافت‌های شل (از قبیل ریه) که اجازه می‌دهند تا خون در منطقه دچار انفارکت جمع شود؛ (۳) در بافت‌هایی که گردش خون دوگانه دارند (از قبیل ریه و روده باریک) که اجازه می‌دهد تا خون از مجرای رگی مسدود نشده به درون منطقه نکروتیک جریان یابد (واضح است که این‌گونه خون‌رسانی برای نجات بافت‌های ایسکمیک کافی نمی‌باشد)؛ (۴) در بافت‌هایی که پیشتر به علت خروجی کند سیاهرگی محتقن بوده‌اند؛ (در نتیجه جریان خروجی وریدی آهسته) و (۵) هنگامی که جریان مجدداً به محلی که پیشتر انسداد سرخرگی و نکروز در آن رخ داده بود، برقرار شود (مثلاً پس از آنژیوپلاستی یک انسداد شریانی).

انفارکت‌های سفید همراه با انسدادهای سرخرگی در اندام‌های توپر دارای جریان خون سرخرگی انتهایی<sup>۲</sup> (از قبیل قلب، طحال، و کلیه) که در آنها توپر بودن بافت مقدار خونریزی را که می‌تواند از بسترهای مویرگی مجاور به

درون منطقه نکروز ایسکمیک نشأت نماید، محدود می‌سازد. (شکل ۱۷B-۴) معمولاً همه انفارکت‌ها گوه‌ای شکل‌اند، به‌طوری که رگ مسدود شده در رأس بوده و محیط اندام مربوطه قاعده آن را تشکیل می‌دهد (شکل ۱۷-۴)؛ هنگامی که قاعده یک سطح سرروزی است، اغلب یک اغزوادی فیبرینی بر روی آن وجود دارد. حاشیه‌های طرفی ممکن است نامنظم باشند، که به خاطر اثر جریان عروق مجاور است. حاشیه‌های ناشی از انفارکت‌های حاد معمولاً نامعلوم بوده و مختصری خونریزی دارند؛ با گذشت زمان، به دلیل پرخونی ناشی از التهاب لبه باریکی ایجاد شده، و باعث مشخص‌تر شدن حاشیه‌ها می‌شود.

انفارکت‌های ناشی از انسداد شریانی در اعضایی که گردش خون دوگانه ندارند اغلب با گذشت زمان به صورت پیشرونده‌ای کم‌رنگ‌تر می‌شوند و حاشیه مشخصی پیدا می‌کنند (شکل ۱۷B-۴). بالعکس، در ریه و سایر اعضای اسفنجی انفارکت‌های خونریزی‌دهنده رخ می‌دهند (شکل ۱۷A-۴). گلبول‌های قرمزی که در انفارکت‌های خونریزی‌دهنده به خارج تراوش شده‌اند توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شوند و آهن هم به هموسیدرین داخل سلولی تبدیل می‌شود. مقادیر اندک سبب ایجاد تغییر رنگ محسوسی در بافت نمی‌شوند، اما خونریزی گسترده سبب ایجاد ضایعه‌ای سفت و قهوه‌ای رنگ می‌شود.

1- septic

2- end-arterial



شکل ۱۸-۴ یک انفارکت کهنه کلیوی، که اکنون خود را به صورت یک جوشگاه بزرگ، و فیبروزی نشان می‌دهد.

- سرعت پیدایش انسداد. انسدادهایی که به آهستگی پدیدار می‌شوند کمتر احتمال دارد که باعث انفارکتوس شوند، زیرا زمانی برای پیدایش مسیرهای جایگزین جریان فراهم می‌سازند. مثلاً، آناستوموزهای کوچک بین سرخرگچه‌ای، که در حالت طبیعی حداقل جریان کارکردی را دارند، سه سرخرگ کرونر اصلی قلب را با هم مرتبط می‌سازند. اگر یکی از کرونرها صرفاً به آهستگی مسدود شود (مثلاً توسط یک پلاک آترواسکلروتیک پیشرونده)، جریان درون این گردش خون جانبی ممکن است به قدر کافی افزایش یابد که جلوی انفارکتوس را بگیرد، حتی اگر سرخرگ کرونر اصلی سرانجام مسدود شود.

- آسیب‌پذیری بافت درگیر در برابر هیپوکسی. نورون‌ها هنگامی که تنها به مدت ۳ تا ۴ دقیقه از منبع خون خود محروم شوند، دچار آسیب برگشت‌ناپذیر می‌شوند. سلول‌های میوکارد نیز، هرچند جان سخت‌تر از نورون‌ها هستند، کاملاً حساس بوده و پس از تنها ۲۰ تا ۳۰ دقیقه ایسکمی می‌میرند. برعکس، فیبروبلاست‌های درون میوکارد پس از چندین ساعت ایسکمی قابلیت زنده ماندن خود را حفظ می‌کنند.

### خلاصه

#### انفارکتوس

- انفارکت‌ها، مناطق نکروز ایسکمیک هستند که به دلیل انسداد منبع سرخرگی (معمولاً در اثر ترومبوز یا آمبولی) و با شیوع کمتر، انسداد جریان خروجی وریدی ایجاد می‌شوند.

مشخصه بافت شناختی غالب انفارکتوس‌ها نکروز انعقادی ایسکمیک است (فصل ۲). یک پاسخ التهابی ظرف چند ساعت در امتداد حاشیه‌های انفارکت شروع به پیدایش می‌کند و معمولاً ظرف ۱ یا ۲ روز به خوبی مشخص می‌شود. سرانجام، پاسخ التهابی توسط یک پاسخ ترمیمی که در حاشیه‌های سالم مانده شروع می‌گردد، دنبال می‌شود. (فصل ۳) در بعضی بافت‌ها، ممکن است مقداری بازسازی پارانشیمی در محیط، جایی که ساختار داربستی زمینه‌ای دست‌نخورده مانده است، رخ دهد. با این حال، اکثر انفارکت‌ها در نهایت توسط بافت جوشگاهی جایگزین می‌شوند (شکل ۱۸-۴). مغز استثنایی بر این تعمیم‌ها است؛ آسیب ایسکمیک بافتی در دستگاه عصبی مرکزی منجر به نکروز میعانی (فصل ۲) می‌شود.

انفارکت‌های سپتیک ممکن است هنگامی که آمبولیزاسیون توسط قطعه‌ای از یک رويانه باکتریایی با منشأ دریچه قلب رخ می‌دهد، یا هنگامی که میکروب‌ها بر روی منطقه‌ای از بافت نکروتیک افشاند می‌شوند، پدیدار شوند. در این موارد، انفارکت تبدیل به یک دمل (آبسه) می‌شود، که پاسخ التهابی همراه آن به همان نسبت بیشتر است و ترمیم، به وسیله ارگانیزاسیون و فیبروز صورت می‌گیرد (فصل ۳).

### عوامل مؤثر بر ایجاد انفارکتوس

پیامدهای یک انسداد رگی می‌توانند از اثر ناچیز یا بدون اثر، تا مرگ یک بافت یا حتی مرگ شخص متغیر باشند. شاخص‌های عمده اثر نهایی عبارتند از:

- آناتومی منبع رگی. در دسترس بودن یا نبودن یک منبع خونی جایگزین مهم‌ترین عامل در تعیین این مطلب است که آیا انسداد یک رگ باعث آسیب خواهد شد یا خیر. مثلاً، از آنجایی که ریه‌ها یک منبع خون دوگانه سرخرگ ریوی و سرخرگ برونشی دارند، انسداد سرخرگچه‌های کوچک ریوی باعث انفارکتوس نمی‌شود، مگر اینکه گردش خون برونشی هم آسیب ببیند. به طور مشابه، کبد، با گردش خون دوگانه سرخرگ کبدی و سیاهرگ باب خود، نسبتاً در برابر انفارکتوس مقاوم است، همان‌گونه که دست و ساعد - به علت داشتن منبع سرخرگی دوگانه از طریق سرخرگ‌های رادیال و اولنار - چنین هستند. برعکس، گردش خون کلیوی و طحالی به صورت سرخرگی انتهایی است، و انسداد این قبیل رگ‌ها عموماً باعث انفارکتوس می‌شود.

جدول ۳-۴ انواع اصلی و سه گانه شوک

نوع شوک	نمونه های بالینی	مکانیسم های اصلی بیماری زایی
کاردیوژنیک	انفارکتوس میوکارد بارگی بطن آریتمی تامپوناد قلبی آمبولی ریوی	نارسایی پمپ میوکارد، ناشی از آسیب داخلی میوکارد، فشار بیرونی، یا انسداد مسیر خروجی
هیپوولمیک	خونریزی از دست دادن مایع (مانند استفراغ، اسهال، سوختگی، تروما)	ناکافی بودن حجم پلاسما یا خون
سپتیک	عفونت های میکروبی شدید سپسیس گرم منفی سپتی سمی ناشی از باکتری های گرم مثبت سپسیس قارچی ابرانتی ژن ها (مثلاً سندرم شوک توکسیک)	اتساع عروق محیطی و انباشته شدن خون؛ آسیب یا فعال شدن اندوتلیوم؛ آسیب ناشی از لکوسیت؛ انعقاد منتشر داخل عروقی؛ فعال شدن آبشارهای سیتوکینی

- شوک کاردیوژنیک ناشی از کاهش برون ده قلبی، در نتیجه نارسایی تلمبه میوکاردی است. این نارسایی ممکن است از طریق آسیب میوکاردی (انفارکتوس)، آریتمی های بطنی، فشار برون زاد (تامپوناد<sup>۱</sup> قلبی، فصل ۱۲)، یا انسداد مجرای خروجی (مثلاً آمبولی ریوی) ایجاد شود.
- شوک ناشی از کاهش حجم در نتیجه کاهش برون ده قلبی ناشی از از دست رفتن حجم خون یا پلاسما رخ می دهد که ممکن است از طریق خونریزی، از دست رفتن مایع در اثر سوختگی های شدید، یا ضربه ایجاد شود.
- شوک سپتیک در اثر عفونت های میکروبی ایجاد شده، و با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شدید (SIRS<sup>۲</sup>) همراهی دارد. علاوه بر میکروب ها، تعدادی از آسیب ها شامل سوختگی، تروما و/یا پانکراتیت نیز می توانند محرک SIRS باشند. مکانیسم شایع بیماری زایی آن، شامل رهاسازی فراوان مدیاتورهای التهابی از سلول های ایمنی ذاتی و اکتسابی می باشد، که باعث اتساع عروقی، نشت عروقی، و تجمع خون در وریدها<sup>۳</sup> می شوند. این اختلالات قلبی عروقی منجر به کاهش خون رسانی بافتی، هیپوکسی سلولی و اختلالات متابولیک می شود، و این عوارض باعث اختلال عملکرد عضو شده، و در صورتی که شدید و مداوم باشند منجر به نارسایی ارگان، و مرگ می شود. بیماری زایی این شوک بعداً به تفصیل شرح داده می شود.

- انفارکت های که به دنبال انسداد وریدها یا در بافت های اسنفجی روی می دهند به طور معمول خونریزی دهنده (قرمز رنگ) هستند؛ اما آنهایی که در اثر انسداد شریانی در بافت های متراکم رخ می دهند رنگ پریده (سفید رنگ) می باشند.
- اینکه آیا انسداد عروقی سبب انفارکتوس بافتی شود به وجود منبع خونی کولترال، سرعت پیدایش انسداد، استعداد ذاتی بافت به آسیب ایسکمیک و اکسیژن رسانی خون بستگی دارد.

## شوک

شوک وضعیتی است که به دلیل کاهش برون ده قلبی یا کاهش حجم مؤثر خون در گردش ایجاد شده، و باعث اختلال در خون رسانی بافتی شده، و در نهایت به هیپوکسی سلولی می انجامد. در ابتدا، آسیب سلولی برگشت پذیر است. به هر حال، شوک طول کشیده در نهایت منجر به آسیب غیر قابل برگشت بافتی می شود، و معمولاً کشنده است. شوک می تواند باعث پیچیده تر شدن وضعیت در خونریزی شدید، تروما یا سوختگی های گسترده، انفارکتوس میوکارد آمبولی ریوی، و سپسیس میکروبی شود. علل شوک را می توان در سه گروه عمده طبقه بندی کرد (جدول ۳-۴):

1- tamponade  
2- severe systemic inflammatory response syndrome  
3- Venous bloodpooling

با فراوانی کمتر، شوک ممکن است در زمینه یک حادثه ناشی از ایجاد بیهوشی یا یک آسیب نخاعی رخ دهد (شوک نوروزنیک). شوک آنافیلاکتیک<sup>۱</sup>، که توسط یک پاسخ افزایش حساسیت فراگیر با میانجی‌گری IgE شروع می‌شود، با گشادی عمومی رگی و افزایش نفوذپذیری رگی همراه است (فصل ۵).

### بیماری‌زایی شوک سپتیک

شوک سپتیک عامل ۲٪ از کل موارد بستری‌های بیمارستانی در ایالات متحده است. ۵۰٪ این افراد، نیاز به درمان در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) دارند. میزان موارد مبتلا در ایالات متحده، بیش از ۷۵۰,۰۰۰ مورد در سال بوده، و میزان بروز آن رو به افزایش است. دلیل این افزایش می‌تواند ارتقای کیفیت زندگی بیماران بسیار بد حال، افزایش جمعیت افراد دارای نقص ایمنی (به دلیل شیمی‌درمانی، سرکوب ایمنی، افزایش سن، یا ویروس HIV) و افزایش شیوع ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو در بیمارستان‌ها باشد. علی‌رغم ارتقای مراقبت‌ها، میزان مرگ‌ومیر بین ۲۰٪ تا ۳۰٪ باقی مانده است.

شایع‌ترین محرک شوک سپتیک، عفونت با باکتری‌های گرم مثبت، و بعد از آن باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها می‌باشند. بنابراین «شوک اندوتوکسیک» که معادل قدیمی مورد استفاده برای این شوک بود، دیگر مناسب به نظر نمی‌رسد.

توانایی میکروارگانیسم‌های مختلف در ایجاد شوک سپتیک، با این فرض که بسیاری از اجزای میکروبی می‌توانند این پروسه را آغاز کنند، هم خوانی دارد. همان‌طور که در فصل ۳ اشاره شد، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های اندوتلیال، و اجزای محلول سیستم ایمنی ذاتی (مثلاً کمپلمان) بسیاری اجزای مشتق از میکروارگانیسم‌ها را شناسایی کرده و توسط آنها فعال می‌شوند. پس از فعال‌سازی، این عوامل و سلول‌ها تعدادی از پاسخ‌های التهابی را آغاز می‌کنند که به صورت مجموعه‌ای با هم واکنش می‌دهند. این اتفاقات به طریقی که هنوز کاملاً شناخته نشده، باعث بروز شوک سپتیک، و اختلال عملکرد چند عضو می‌شوند (شکل ۱۹-۴).

عواملی که به نظر می‌رسد نقش‌های اصلی را در پاتوفیزیولوژی شوک سپتیک ایفا می‌کنند، شامل موارد زیر می‌باشند:

- پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی. در سپسیس، اجزای متنوعی از دیواره سلولی میکروب‌ها به گیرنده‌های سلول‌های ایمنی ذاتی متصل شده، و پاسخ‌های پیش التهابی را القا می‌کنند. به نظر می‌رسد که آغازگرهای التهاب در سپسیس، مسیرهای پیام‌رسانی هستند که پیش از گیرنده‌های شبه زنگ (TLRs)<sup>۲</sup> (فصل ۵) قرار دارند. TLRs اجزای مشتق از

میکروب‌ها را که حاوی آلهوهای مولکولی همراه با عامل بیماری‌زا<sup>۳</sup> (PAMPs) هستند، شناسایی می‌کنند؛ همچنین گیرنده‌های متصل به پروتئین G، پپتیدهای باکتریایی را شناسایی می‌کنند، و گیرنده‌های لکتین نوع C مثل دکتین‌ها، سلول‌های ایمنی ذاتی هنگامی که فعال شوند، سیتوکین‌های مختلف (شامل IL-1، IL-۱۲، IFN- $\gamma$  و IL-18) و نیز واسطه‌های التهابی دیگری مثل HMGB1<sup>۴</sup> و IL-18 را تولید می‌کنند. نشانگرهای التهاب حاد مثل CRP<sup>۵</sup> و پروکلسیتونین<sup>۶</sup> نیز افزایش می‌یابند. پروکلسیتونین، یک نشانگر بالینی مفید برای شوک سپتیک می‌باشد. گونه‌های واکنشی اکسیژن و واسطه‌های لیپیدی مثل پروستاگلاندین‌ها و عوامل فعال‌کننده پلاکتی<sup>۷</sup> (PAF) نیز تولید می‌شوند. این مولکول‌ها، سلول‌های اندوتلیال (و سایر انواع سلول‌ها) را تحریک می‌کنند تا بیان مولکول‌های چسبندگی را افزایش دهند؛ به علاوه، تولید سیتوکین و کموکین‌ها را نیز تحریک می‌کنند. آبخار کمپلمان نیز توسط اجزای میکروبی فعال می‌شود. این فعال‌سازی هم به‌طور مستقیم، و هم با واسطه فعالیت پروتئولیتیک پلاسمین (فصل ۳) انجام شده، و باعث تولید آنافیلاتوکسین‌ها (C3a، C5a)، قطعات کموتاکتیک (C5a)؛ و آپسونین‌ها (C3b) می‌شود؛ همه این اتفاقات، به بروز وضعیت پیش‌التهابی منجر می‌شوند. به علاوه، اجزای میکروبی می‌توانند انعقاد را از طریق عامل XII به‌طور مستقیم و از طریق تغییر عملکرد اندوتلیوم (که جلوتر توضیح داده خواهد شد) به‌طور غیرمستقیم، مهارکننده فعال‌سازی هم‌زمان و گسترده ترومبین نیز می‌تواند باعث گسترش بیشتر التهاب شود، و این کار را با تحریک گیرنده‌های فعال شده از طریق پروتئاز که روی سلول‌های التهابی هستند، انجام می‌دهد.

شرایط بیش - التهابی<sup>۸</sup> آغاز شده توسط سپسیس، مکانیسم‌های تنظیم متقابل از نوع سرکوب ایمنی را تحریک کرده، که می‌تواند هم ایمنی ذاتی و هم اکتسابی را درگیر کند. در نتیجه، بیماران سپتیک ممکن است در روند بالینی بیماریشان، وضعیتی در نوسان بین بیش - التهابی و سرکوب ایمنی را تجربه کنند. مکانیسم‌های سرکوب ایمنی شامل موارد زیر می‌باشد، تغییر سیتوکین‌ها از پیش التهابی

1- anaphylactics

2- toll-like receptors

3- pathogen-associated molecular patterns

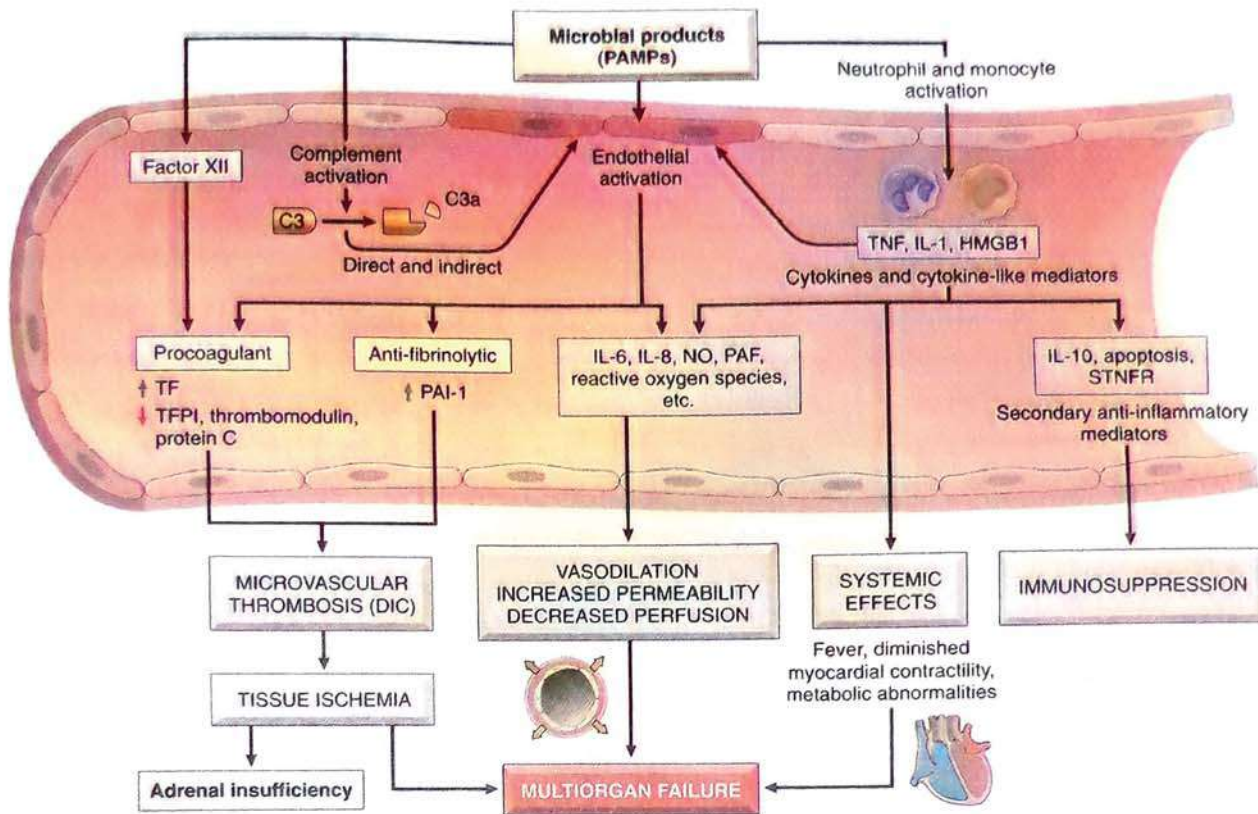
4- high-mobility group box1 protein

5- C-reactive protein

6- procalcitonin

7- platelet activating factor

8- hyperinflammatory state



شکل ۱۹-۴ مسیرهای آسیب‌زایی اصلی در شوک سپتیک. محصولات میکروبی سلول‌های اندوتلیال و عناصر سلولی و خونی سیستم ایمنی ذاتی را فعال کرده و آشناری از وقایع را آغاز می‌کنند که سبب نارسایی چند ارگانی مرحله انتهایی می‌شود. برای جزئیات بیشتر به متن رجوع کنید: DIC، انعقاد داخل عروقی منتشر؛ HMGB1، پروتئین جعبه گروه ۱ با تحرک بالا؛ NO، نیتریک اکسید؛ PAF، فاکتور فعال‌کننده پلاکت؛ PAI-1، مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱؛ PAMP، الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن؛ STNFR، گیرنده محلول فاکتور نکروزدهنده تومور؛ TF، فاکتور بافتی؛ TFPI، مهارکننده مسیر فاکتور بافتی.

می‌شوند. این تغییرات، خون‌رسانی بافتی را مختل کرده، و تلاش برای حمایت بیمار با مایعات وریدی، می‌تواند این وضعیت را بدتر کند. اندوتلیوم فعال شده همچنین بیان NO و سایر واسطه‌های التهابی گشادکننده عروق (مثل C3a، C5a و PAF) را افزایش می‌دهد، که ممکن است منجر به شل‌شدگی عضلات صاف عروقی و هیپوتانسیون سیستمیک شود.

• القای وضعیت پیش‌انعقادی اختلال در انعقاد کافی است تا عارضه وخیم انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) در بیش از نیمی از بیماران سپتیک، اتفاق بیفتد. سپسیس، بیان بسیاری از عوامل را تحریک کرده و در نهایت سبب تحریک انعقاد می‌شود. سیتوکین‌های پیش‌التهابی تولید عامل بافتی را از مونوسیت‌ها و احتمالاً سلول‌های اندوتلیال، کاهش داده، و نیز باعث کاهش تولید عوامل ضد انعقادی

( $T_H1$ ) به ضد التهاب ( $T_H2$ ) (فصل ۵) تولید واسطه‌های ضد التهابی (مثل گیرنده محلول TNF، آنتاگونیست گیرنده IL-1 و IL-10)، آپوپتوز لنفوسیت‌ها، آثار سرکوبگر ایمنی ناشی از سلول‌های آپوپتوتیک، و اتصال انرژی سلولی. در بعضی از بیماران، مکانیسم‌های تنظیم متقابل، در پاسخ‌های التهابی و سرکوب ایمنی حاصل، از حد فراتر می‌روند.

• فعال شدن و آسیب اندوتلیوم وضعیت پیش‌انعقادی و فعال شدن اندوتلیوم در اثر سپسیس، منجر به نشت عروقی گسترده و خیز بافتی می‌شود، که این موضوع آثار زیان‌باری هم روی رساندن مواد غذایی به سلول‌ها، و هم روی دور کردن مواد زائد از آنها دارد. از آنجایی که سیتوکین‌های التهابی باعث شل شدن اتصالات محکم بین سلولی می‌شوند، باعث نشت مواد از بین سلول‌ها شده، و در نهایت سبب تجمع مایع خیز غنی از پروتئین در سراسر بدن

استرس اکسیداتیو، استفاده از اکسیژن را مختل می‌کند. سطوح بالای سیتوکین‌ها و واسطه‌های ثانویه قدرت انقباض میوکارد را کاهش می‌دهد و بدین ترتیب برون‌ده قلبی را کم می‌نماید. افزایش نفوذپذیری عروقی و آسیب اندوتلیال سبب بروز سندرم دیسترس حاد تنفسی<sup>۱</sup> (ARDS) (فصل ۱۳) می‌شود. در نهایت، عوامل فوق سبب ایجاد اختلال عملکرد چند عضوی به ویژه در کلیه‌ها، کبد، ریه‌ها و قلب و سرانجام مرگ می‌شوند.

شدت و نتیجه نهایی شوک سپتیک، به میزان بیماری‌زایی و گسترش عفونت اولیه؛ وضعیت ایمنی میزبان؛ وجود بیماری‌های همراه؛ و الگو و سطح تولید واسطه‌ها، بستگی دارد. تعدد عوامل و پیچیدگی واکنش‌هایی که عامل سپسیس‌اند نشان می‌دهد که چرا بیشتر تلاش‌ها برای مداخله درمانی از طریق آنتاگونیست‌های واسطه‌های خاص، مؤثر نبوده‌اند، و حتی در بعضی موارد آثار زیان‌باری نیز داشته‌اند. استاندارد درمان همچنان استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان عفونت زمینه‌ای، و نیز تجویز مایعات وریدی، داروهای افزایشنده فشار خون، و اکسیژن کمکی می‌باشد، تا فشار خون را حفظ کرده و هیپوکسی بافتی را محدود کنیم. ذکر این نکته کفایت می‌کند که حتی در بهترین مراکز درمانی، شوک سپتیک هنوز یک چالش بالینی سرسخت به حساب می‌آید.

گروه دیگری از پروتئین‌های ترشح شده باکتریایی به نام سوپراآنتی‌ژن‌ها<sup>۲</sup> نیز سبب ایجاد سندرمی مشابه شوک سپتیک می‌شوند (مثلاً سندرم شوک توکسیک). سوپراآنتی‌ژن‌ها فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌های T هستند که سلول‌های T را القا می‌کنند تا سطوح بالایی از سیتوکین‌ها را تولید نمایند. سطح بالای سیتوکین‌ها سبب بروز تظاهرات متفاوتی از جمله راش منتشر تا اتساع عروق، افت فشارخون و مرگ می‌شوند.

### مراحل شوک

شوکی نوعی اختلال پیشرونده است که در صورت عدم اصلاح مشکلات زمینه‌ای منجر به مرگ می‌شود. مکانیسم‌های دقیق مرگ در اثر سپسیس هنوز به طور کامل مشخص نیست. فارغ از افزایش آپوپتوز لنفوسیت و انتروسیته‌ها، نکرور سلولی در سپسیس بسیار کم است. مرگ معمولاً به دنبال نارسایی اعضای مختلف رخ می‌دهد که اغلب نشانه ریخت‌شناسی خاصی را ظاهر

اندوتلیومی [مثل مهارکننده مسیر عامل بافتی، ترومبوآمبولین و پروتئین C می‌شوند (شکل ۱۱-۴) را ببینید]. همچنین، از طریق افزایش بیان مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن-۱، تجربه لخته را تعدیل می‌کنند (شکل ۱۰-۴) را ببینید). نشست عروقی و خیز بافتی، جریان خون را در سطح عروق کوچک کاهش داده، باعث ایجاد ایستایی، و کاهش شستشوی عوامل انعقادی فعال می‌شوند. به‌طور هماهنگ، این اتفاقات باعث فعال‌سازی سیستمیک ترومبین، و رسوب لخته‌های غنی از فیبرین در عروق کوچک (معمولاً در سراسر بدن) شده و در نهایت خون‌رسانی بافتی را مختل می‌کنند. در انعقاد داخل عروقی منتشر کامل، مصرف عوامل انعقادی و پلاکت‌ها به قدری زیاد است که بدن دچار کمبود این عوامل و در نتیجه بروز همزمان خونریزی می‌شود (فصل ۱۲).

اختلالات متابولیک، بیماران سپتیک دچار مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی هستند. سیتوکین‌هایی نظیر TNF و IL-1، هورمون‌های ترشح شده در پاسخ به استرس (نظیر گلوکاکسون، هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها) و کاتکول‌آمین‌ها همگی گلوکوکورتیکوئیدها را تحریک می‌کنند. در همین حین سیتوکین‌های پیش‌التهابی آزاد شدن انسولین را سرکوب می‌کنند و در عین حال مقاومت به انسولین را در عضله اسکلتی و سایر بافت‌ها افزایش می‌دهند. احتمالاً این کار را با مختل کردن بیان سطحی GLUT-4 که نوعی انتقال‌دهنده گلوکز است، انجام می‌دهند. هایپرگلیسمی فعالیت نوتروفیل‌ها را سرکوب می‌کند (و بدین ترتیب از فعالیت باکتری‌کش آنها می‌کاهد) و سبب افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی در سلول‌های اندوتلیال می‌شود. با وجود اینکه در مراحل اولیه سپسیس افزایش شدید تولید گلوکوکورتیکوئید رخ می‌دهد، اما معمولاً به دنبال این مرحله، افزایش نارسایی آدرنال و کمبود نسبی گلوکوکورتیکوئید رخ می‌دهد. اثر فوق می‌تواند ناشی از کاهش ظرفیت ساختی غدد آدرنال باشد و یا به دلیل نکرور حقیقی آدرنال در اثر انعقاد داخل عروقی منتشر (سندرم واترهاوس-فردریشن<sup>۳</sup>) (فصل ۲۰) رخ دهد. در نهایت، هیپوکسی سلولی و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو، منجر به افزایش تولید لاکتات، و بروز اسیدوز لاکتیک می‌شود.

اختلال عملکرد عضو. افت فشارخون سیستمیک، خیز بافتی و ترومبوزها عروق کوچک همگی انتقال اکسیژن و مواد مغذی را به بافت‌ها کاهش می‌دهند؛ که این بافت‌ها به دلیل هیپوکسی توانایی استفاده مناسب از مقدار مواد مغذی در دست‌رسان را نیز ندارند. آسیب میتوکندریایی ناشی از

1- Waterhouse-Friderichsen syndrome

2- acute respiratory distress syndrome

3- superantigens

شدن در بستر رگ‌های ریز می‌کند. تجمع محیطی نه تنها برون‌ده قلبی را بدتر می‌کند، بلکه سلول‌های آندوتلیال را نیز در معرض خطر پیدایش آسیب ناشی از آنوکسی همراه با DIC متعاقب آن، قرار می‌دهد. همراه با هیپوکسی گسترده بافتی، اندام‌های حیاتی مبتلا شده و شروع به از کار افتادن می‌کنند.

در صورت عدم انجام مداخلات یا در موارد شدید، این فرآیند سرانجام وارد یک مرحله برگشت‌ناپذیر می‌شود. آسیب گسترده سلولی در نشت آنزیم‌های لیزوزومی خود را نشان می‌دهد، که بیش از پیش حالت شوک را تشدید می‌کند. عملکرد انقباضی میوکارد وخیم‌تر می‌شود، که تا حدودی ناشی از منتز اکسید نیتریک است. اگر ایسکمیک شدن روده به فلور<sup>۱</sup> میکروبی روده‌ای اجازه ورود به گردش خون را بدهد، شوک باکترمیک<sup>۲</sup> ممکن است روی آن سوار شود. معمولاً در اثر آسیب ایسکمیک کلیه، بیمار به سمت نارسایی کلیه پیش می‌رود (فصل ۱۴). و علی‌رغم اقدامات طاقت‌فرسا، این نمودار بالینی نزولی به‌طور تقریباً اجتناب‌ناپذیر به مرگ منتهی می‌شود.

### ریخت‌شناسی

تغییرات سلولی و بافتی القا شده توسط شوک اساساً همان تغییراتی هستند که مربوط به آسیب ناشی از هیپوکسی می‌باشند (فصل ۲). و در اثر ترکیبی از افت خون‌رسانی و ترومبوز عروق کوچک ایجاد می‌شوند. اگرچه این تغییرات سلولی ممکن است در هر بافتی پدیدار شوند، با این حال در اکثر مواقع مغز، قلب، ریه‌ها، کلیه‌ها، غدد فوق‌کلیوی، و مجرای گوارشی آسیب می‌بینند. ترومبوزهای فیبرین در هر بافتی قابل رویت هستند، اما غالباً در گلومرول‌های کلیوی دیده می‌شوند. کاهش لیپید سلول کورتیکال آدرنال مشابه آنچه در تمام اشکال استرس رخ می‌دهد می‌باشد و نشان‌دهنده افزایش استفاده از لیپیدهای ذخیره شده جهت ساخت استروئید است. با وجود این که ریه‌ها در مقابل آسیب هیپوکسیک در شوک هیپوولمیک ناشی از خونریزی مقاوم هستند، اما سپسیس یا تروما می‌توانند آسیب منتشر آلوئولی را بدتر کنند (فصل ۱۳) و سبب بروز آنچه ریه تحت شوک نامیده می‌شود گردند. به استثنای آسیب نوروئی و کاردیومیوسیت‌ها، در صورتی که بیمار زنده بماند بافت‌های درگیر شده به طور کامل بهبود می‌یابند.

نمی‌کنند که علت اختلال عملکردشان را توضیح دهد. با این حال، در شوک هیپوولمیک و قلبی، مسیرهایی که منجر به از دست رفتن بیمار می‌شوند به خوبی شناخته شده‌اند. مگر در صورتی که آسیب ایجاد شده بزرگ و سریعاً کشنده باشد (به‌طور مثال در اثر پاره شدن آنوریسم آئورت)، شوک با طی ۳ مرحله (که البته تا حدودی ساختگی است) تکامل می‌یابد. این مراحل در شوک هیپوولمیک وضوح بیشتری دارند، اما در سایر اشکال شوک نیز متداول‌اند:

- یک مرحله غیرپیش‌رونده اولیه که طی آن مکانیسم‌های رفלקسی جبرانی فعال شده و خون‌رسانی اندام‌های حیاتی حفظ می‌شود.
- یک مرحله پیش‌رونده که توسط کاهش خون‌رسانی بافتی و ظهور اختلالات بدتر شونده متابولیک و گردشی<sup>۱</sup> از جمله اسیدوز مشخص می‌شود.
- یک مرحله برگشت‌ناپذیر که پس از آن که بدن متحمل چنان آسیب سلولی و بافتی شدیدی شد که حتی در صورت اصلاح نقایص همودینامیک نیز بقا امکانپذیر نباشد، به راه می‌افتد.

در مرحله اولیه غیرپیش‌رونده شوک، مکانیسم‌های عصبی - هورمونی<sup>۲</sup> مختلفی کمک می‌کنند تا برون‌ده قلبی و فشار خون حفظ شود. اینها عبارتند از رفלקس‌های گیرنده فشاری<sup>۳</sup>، آزاد شدن کاتکول آمین‌ها و هورمون ضدادراری، فعال شدن محور رنین - آنژیوتانسین، و تحریک فراگیر سمپاتیک، اثر خالص عبارت است از تاکی‌کاردی، انقباض رگ‌های محیطی، و حفظ مایع توسط کلیه‌ها. مثلاً تنگ شدن رگ‌های پوستی مسئول خنکی و رنگ‌پریدگی مشخصه پوست در شوک است (در نظر داشته باشید که شوک سپتیک می‌تواند در ابتدا اتساع عروقی ایجاد کند، در نتیجه بیمار ممکن است پوستی گرم و برافروخته داشته باشد). رگ‌های کرونر و مغزی کمتر نسبت به پاسخ سمپاتیک حساس هستند و به این ترتیب قطر، میزان جریان خون، و تحویل اکسیژن را به اندام‌های حیاتی مربوطه در حد نسبتاً طبیعی حفظ می‌نمایند. بدین ترتیب خون از پوست به اعضای حیاتی نظیر قلب و مغز منتقل می‌شود.

اگر علل زمینه‌ای اصلاح نشوند، شوک ممکن است رفته‌رفته وارد مرحله پیش‌رونده شود، که طی آن هیپوکسی گسترده بافتی وجود دارد. در زمینه کمبود مداوم اکسیژن، تنفس درون سلولی هوازی توسط گلیکولیز بیهوازی جایگزین می‌شود که با تولید بیش از حد اسید لاکتیک همراه است. اسیدوز لاکتیک متابولیک حاصله pH بافتی را پایین آورده و پاسخ رگ‌گردان<sup>۴</sup> را کند می‌سازد؛ سرخرگچه‌ها گشاد می‌شوند و خون شروع به جمع

1- circulatory  
3- baroreceptor  
5- flora

2- neurohumoral  
4- vasomotor  
6- bacteremic

## مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

- Akhtar S: Fat embolism, *Anesthesiol Clin* 27:533, 2009. [Recent overview of the pathogenesis and clinical issues in fat embolism syndrome.]
- Alberelli MA, De Candia E: Functional role of protease activated receptors in vascular biology, *Vascul Pharmacol* 62:72-81, 2014. [An exhaustive review of the role played by PARs in hemostasis.]
- Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 340:2013. [An excellent review of clinical features, pathogenesis, and outcome of septic shock.]
- Benson MD: Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism, *Clin Dev Immunol* doi:10.1155/2012/946576, 2012. [Discussion of the pathophysiology of amniotic fluid embolism.]
- Cawcutt KA, Peters SG: Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management, *Mayo Clin Proc* 89:1572, 2014. [A brief clinical review of sepsis.]
- Chapman JC, Hajjar KA: Fibrinolysis and the control of blood coagulation, *Blood Rev* 29:17, 2015. [An updated discussion of fibrinolysis and its role in the regulation of coagulation.]
- Chaturvedi S, McCrae KR: Recent advances in the antiphospholipid antibody syndrome, *Curr Opin Hematol* 21:371, 2014. [A discussion of the pathophysiology of this important and complex entity.]
- Coleman DM, Obi A, Henke PK: Update in venous thromboembolism: pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients, *Curr Probl Surg* 52:233, 2015. [An exhaustive review of this common clinical condition.]
- Ellery PE, Adams MJ: Tissue factor pathway inhibitor: then and now, *Semin Thromb Hemost* 40:881, 2014. [Advances in understanding the role of tissue factor in coagulation.]
- Esmon CT, Esmon NL: The link between vascular features and thrombosis, *Annu Rev Physiol* 2011. [An excellent review of the interactions of endothelium, blood flow, and hemostasis/thrombosis.]
- Greinacher A: Heparin induced thrombocytopenia, *N Engl J Med* 373:3, 2015. [A nice review on this common and enigmatic condition.]
- Osinbowale O, Ali L, Chi YW: Venous thromboembolism: a clinical review, *Postgrad Med* 122:54, 2010. [Good review at a medical student/house officer level.]
- Rao LVM, Esmon CT, Pendurthi UR: Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor, *Blood* 124:1553, 2014. [A discussion of this novel receptor in limiting coagulation.]
- Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al: In vivo roles of factor XII, *Blood* 120:4296-4303, 2012. [A review summarizing new insights into the still-uncertain in vivo functions of factor XII in thrombosis and vascular biology.]
- Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al: New fundamentals in hemostasis, *Physiol Rev* 93:327, 2013. [An update in several issues in hemostasis.]

تظاهرات بالینی شوک به عامل زمینه‌ای آن بستگی دارد. بیماران در شوک هیپوولمیک و قلبی دچار افت فشارخون، نبض ضعیف و تنده، تاکی‌پنه و پوست سرد مرطوب و سیانوتیک می‌شوند. همانطور که تاکنون متوجه شده‌ایم به دلیل اتساع عروقی محیطی، پوست ممکن است در شوک سپتیک گرم و گر گرفته باشد. عامل تهدیدکننده اصلی حیات، واقعه زمینه‌ای اولیه (به‌طور مثال انفارکتوس میوکارد، خونریزی شدید، عفونت باکتریایی) است. با این حال، تغییرات قلبی، مغزی و ریوی به سرعت وضعیت را تشدید می‌کنند. در صورتی که بیماران دوره اولیه را طی کنند، بدتر شدن عملکرد کلیوی سبب بروز مرحله‌ای می‌شود که در آن الیگوری پیش‌رونده، اسیدوز و اختلالات الکترولیتی غالب است. پیش‌آگهی برحسب منشأ شوک و مدت آن متغیر است. بدین نحو، بیش از ۹۰٪ بیماران جوانی که از سایر جهات سالم‌اند و دچار شوک ناشی از کاهش حجم می‌باشند، با درمان مناسب زنده می‌مانند، در حالی که شوک سپتیک یا قلبی با نتایج بسیار وخیم‌تری (حتی علیرغم بهترین مراقبت‌های پزشکی) همراه‌اند.

## خلاصه

### شوگ

- شوک سبب کاهش خون‌رسانی سیستمیک می‌شود که به علت کاهش برون‌ده قلب و/یا کاهش حجم مؤثر خون در گردش است.
- انواع اصلی شوک عبارتند از قلبی (به‌طور مثال انفارکتوس میوکارد) هیپوولمیک (به علت از دست دادن خون) و سپتیک (مثلاً در عفونت‌ها).
- شوک از هر نوعی که باشد، در صورت عدم اصلاح، سبب آسیب درازمدت هیپوکسیک بافتی می‌شود.
- شوک سپتیک به دلیل پاسخ میزبان به عفونت‌های باکتریایی یا قارچی روی می‌دهد. مشخصه این نوع شوک فعال شدن سلول اندوتلیال، اتساع عروقی، خیز، انعقاد داخل عروقی منتشر و اختلالات متابولیک است.



# **CURATIVE MEDICINE**

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

**@Olumpaye99**

## بیماری‌های دستگاه ایمنی

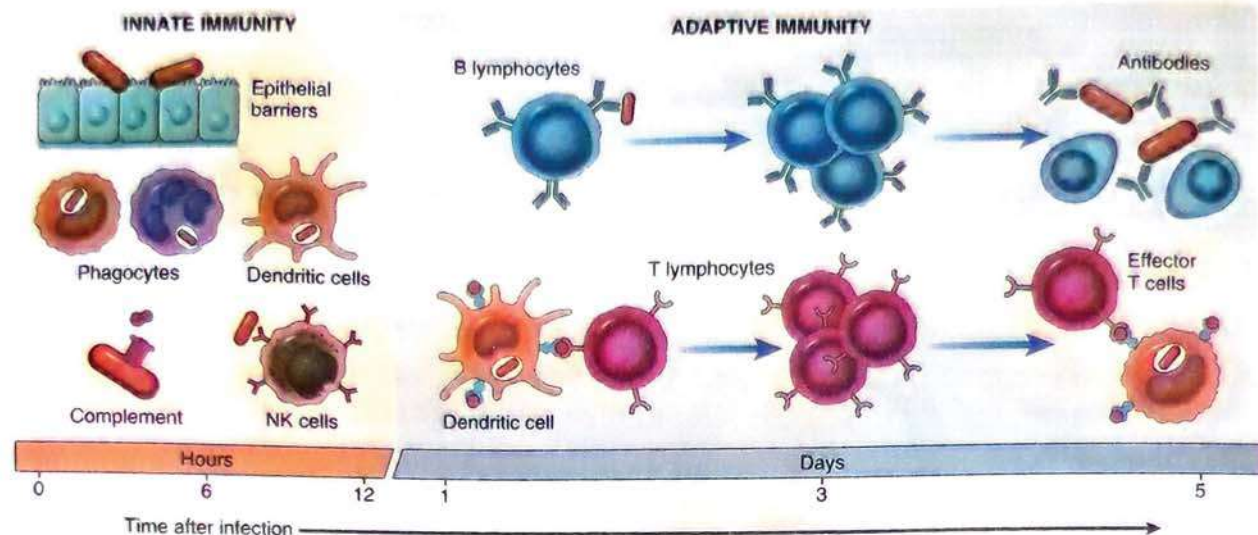
کانال تلگرام @khu\_medical &gt;&gt;&gt; Telegram

## رئوس مطالب فصل

- رد پیوند، ۲۳۶  
شناسایی ایمنی و رد پیوند آلوگراف، ۲۳۶  
پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، ۲۴۲  
سندرم‌های نقص ایمنی، ۲۴۳  
نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)، ۲۴۴  
نقایص ایمنی ذاتی، ۲۴۸  
نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)، ۲۵۰  
سندرم کمبود اکتسابی ایمنی، ۲۵۰  
همه‌گیرشناسی، ۲۵۱  
ویژگی‌های HIV، ۲۵۲  
نحوه بیماریزایی عفونت HIV و  
AIDS، ۲۵۳  
تاریخچه و دوره طبیعی عفونت  
HIV، ۲۵۶  
ویژگی‌های بالینی AIDS، ۲۵۹  
آمیوئیدوز، ۲۶۳  
روند بیماریزایی تجمع آمیوئید، ۲۶۳  
طبقه‌بندی آمیوئیدوز و مکانیسم‌های  
تشکیل آن، ۲۶۴
- علل بیماری‌های افزایش حساسیتی، ۱۹۸  
انواع بیماری‌های افزایش حساسیتی، ۱۹۹  
افزایش حساسیت فوری (نوع I)، ۲۰۰  
افزایش حساسیت وابسته به آنتی‌بادی  
(افزایش حساسیت نوع II)، ۲۰۴  
افزایش حساسیت با میانجی‌گری کمپلکس  
ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)، ۲۰۶  
بیماری‌های با واسطه سلول T (افزایش  
حساسیت نوع IV)، ۲۰۹  
بیماری‌های خودایمنی، ۲۱۲  
تحميل ایمونولوژیک، ۲۱۲  
مکانیسم‌های خود ایمنی: اصول کلی، ۲۱۵  
لویوس اربتماتوی سیستمیک، ۲۱۹  
آرتریت روماتوئید، ۲۳۰  
سندرم شوگرن، ۲۳۰  
اسکلروز منتشر (اسکلرودرمی)، ۲۳۲  
میوپاتی‌های التهابی، ۲۳۵  
بیماری مختلط بافت همبند، ۲۳۵  
پلی‌آرتریت ندوزا و سایر واسکولیتها، ۲۳۶  
بیماری مرتبط با IgG4، ۲۳۶
- پاسخ‌های طبیعی ایمنی، ۱۸۱  
ایمنی ذاتی، ۱۸۱  
ایمنی اکتسابی، ۱۸۳  
سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی، ۱۸۳  
لنفوسیت‌ها، ۱۸۴  
سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، ۱۹۰  
بافت‌های لنفوئید، ۱۹۱  
مرووری بر فعال‌شدن لنفوسیت‌ها و  
پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، ۱۹۳  
به‌دام انداختن و نمایش آنتی‌ژن‌ها، ۱۹۳  
ایمنی سلولی: فعال شدن لنفوسیت‌های  
T و ازبین بردن میکروب‌های  
درون‌سلولی، ۱۹۳  
ایمنی هومورال: فعال شدن لنفوسیت‌های  
B و ازبین بردن میکروب‌های  
خارج‌سلولی، ۱۹۵  
کاهش پاسخ ایمنی و خاطره ایمنی، ۱۹۷  
بیماری‌های افزایش حساسیتی:  
مکانیسم‌های آسیب با واسطه  
ایمنی، ۱۹۸

این فصل، به توضیح بیماری‌های ناشی از ایمنی خیلی ضعیف، یا فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی اختصاص دارد. همچنین در مورد آمیوئیدوز نیز توضیح خواهیم داد. آمیوئیدوز بیماری است که به دلیل رسوب پروتئین‌های غیر طبیعی (که معمولاً از قطعات آنتی‌بادی‌ها یا در اثر اختلالات التهابی مزمن تولید شده‌اند) در بافت‌های مختلف، به وجود می‌آید. در ابتدا، برخی خصوصیات مهم پاسخ‌های ایمنی طبیعی را توضیح

ایمنی به مقاومت علیه عفونت‌ها گفته می‌شود و سیستم ایمنی مجموعه سلول‌ها و مولکول‌هایی است که مسئول دفاع علیه میکروب‌های بیماریزای محیط هستند. نقایص سیستم ایمنی، افراد را مستعد ابتلا به عفونت‌ها کرده، و عامل بیماری‌های نقص ایمنی نیز می‌باشد. اما خود سیستم ایمنی نیز قادر به ایجاد آسیب بافتی و بیماری می‌باشد، که به عنوان اختلالات افزایش حساسیت شناخته می‌شوند.



شکل ۵-۱ مکانیسم‌های اصلی ایمنی ذاتی و اکتسابی. NK، سلول‌کشنده طبیعی.

### ایمنی ذاتی

اجزای اصلی ایمنی ذاتی، شامل موارد زیر می‌باشد: سدهای اپی‌تلیال که مانع ورود میکروب‌ها می‌شوند، سلول‌های فاگوسیت (عمدتاً نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک<sup>۱</sup> (DCs)، و سایر سلول‌های کشنده طبیعی<sup>۲</sup> (NK) و سایر سلول‌های لنفوئید ایمنی ذاتی، و بسیاری از پروتئین‌های پلاسمایی شامل پروتئین‌های سیستم کمپلمان. بعداً در همین فصل راجع به سلول‌های مختلف آن صحبت خواهیم کرد؛ سیستم کمپلمان هم در فصل ۳ شرح داده شد.

فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و بسیاری سلول‌های دیگر مثل سلول‌های اپی‌تلیال، گیرنده‌هایی دارند که حضور عوامل عفونی و مواد آزاد شده از سلول‌های مرده را حس می‌کنند. ساختارهای میکروبی که توسط این گیرنده‌ها شناسایی می‌شوند، الگوهای مولکولی همراه عوامل بیماری‌زا<sup>۳</sup> نام دارند. این مولکول‌ها در میان میکروب‌های هم‌نوع، مشترک‌اند، و برای بقا و عفونت‌زایی میکروب‌ها ضروری‌اند (بنابراین، میکروب‌ها نمی‌توانند با ایجاد جهش در این مولکول‌ها، از شناسایی شدن توسط ایمنی ذاتی فرار کنند). موادی که از سلول‌های آسیب‌دیده و نکروتیک آزاد می‌شوند، الگوهای مولکولی همراه آسیب<sup>۴</sup> نام دارند. گیرنده‌های سلولی که این مولکول‌ها را شناسایی می‌کنند، گیرنده‌های شناسایی الگویی نام دارند. تخمین زده می‌شود که ایمنی ذاتی از

می‌دهیم، تا سنگ بنایی باشد برای مهم اختلالاتی که منجر به بروز بیماری‌های ایمنی می‌شوند.

### پاسخ‌های طبیعی ایمنی

ایمنی علیه میکروب‌ها شامل دو دسته واکنش است (شکل ۵-۱). **ایمنی ذاتی** (که ایمنی طبیعی یا مادرزادی نیز نامیده می‌شود) توسط سلول‌ها و پروتئین‌هایی که همیشه حاضر بوده و آماده جنگ علیه میکروب‌ها می‌باشند به وجود می‌آید. این عناصر بلافاصله در پاسخ به عفونت در محل حاضر بوده و آماده جنگ علیه میکروب‌ها می‌باشند به وجود می‌آید. این عناصر بلافاصله در پاسخ به عفونت در محل حاضر می‌شوند. بعضی از این مکانیسم‌ها در پاکسازی سلول‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده نیز نقش دارند. یکی از واکنش‌های اصلی در ایمنی ذاتی، التهاب است (فصل ۳).

بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا، از سد ایمنی ذاتی عبور می‌کنند و مقاومت علیه این عفونت‌ها نیازمند مکانیسم‌های قوی‌تر ایمنی سازشگر (که ایمنی اکتسابی یا اختصاصی هم نامیده می‌شود) است. ایمنی سازشگر غالباً خاموش است و در برابر حضور میکروب‌های عفونت‌زا از طریق فعال شدن، گسترش و ایجاد مکانیسم‌های قوی برای خنثی کردن و حذف کردن آنها پاسخ می‌دهد. به طور کلی اصطلاحات دستگاه ایمنی و پاسخ ایمنی به ایمنی اکتسابی اشاره دارد.

- 1- dendritic cells
- 2- natural killer
- 3- pathogen-associated molecular patterns
- 4- damage-associated molecular patterns

حدود ۱۰۰ گیرنده متفاوت، برای شناسایی ۱۰۰۰ الگوی مولکولی استفاده می‌کند.

### گیرنده‌های ایمنی ذاتی

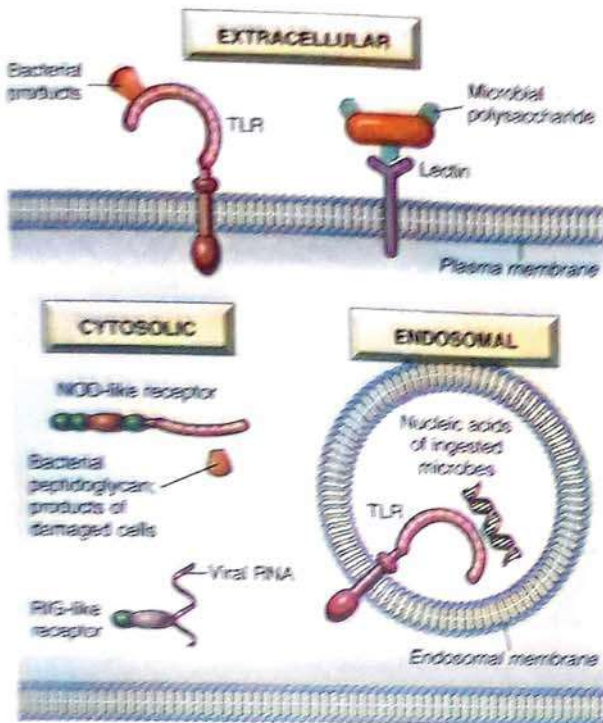
گیرنده‌های شناسایی الگویی در تمام اجزای سلولی که ممکن است عوامل بیماری‌زا در آنها باشند، قرار گرفته‌اند: گیرنده‌های غشای پلاسمایی عوامل بیماری‌زای خارج سلولی را گیرنده‌های اندوزومی میکروبی‌های بلعیده شده را، و گیرنده‌های سیتوسولی، میکروبی‌های درون سیتوپلاسم را شناسایی می‌کنند (شکل ۲-۵). انواع مختلفی از این گیرنده‌ها شناسایی شده‌اند.

### گیرنده‌های شبه‌زنگ

از میان گیرنده‌های شناسایی الگو، گیرنده‌های شبه زنگ (TLRs) شناخته شده‌تراند. در پستانداران، ۱۰ نوع TLRs وجود دارد که طیف گسترده‌ای از مولکول‌های میکروبی را شناسایی می‌کنند. TLRs موجود در غشای پلاسمایی: محصولات باکتریایی مثل لیپوپولی‌ساکاریدها (LPS) را شناسایی می‌کنند، و TLRs اندوزومی، RNA و DNAهای باکتریایی و ویروسی را شناسایی می‌کند (شکل ۲-۵). شناسایی میکروبی‌ها از طریق این گیرنده‌ها، عوامل رونویسی را فعال می‌کند؛ این عوامل رونویسی، تولید بسیاری پروتئین‌های ترشحی و غشایی (شامل: واسطه‌های التهابی، سیتوکین‌های ضد ویروسی (آنتی‌فرون‌ها)، پروتئین‌های القاکننده فعالیت لنفوسیت‌ها) و حتی پاسخ‌های قوی‌تر ایمنی اکتسابی را فعال می‌کنند.

### گیرنده‌های شبه NOD و اینفلامازوم<sup>۱</sup>

گیرنده‌های شبه NOD (NLRs): گیرنده‌های سیتوسولی هستند که به خاطر اجزای تشکیل دهنده‌شان (NOD-1 و NOD-2) به این نام خوانده می‌شوند. این گیرنده‌ها، طیف وسیعی از شرایط را شناسایی می‌کنند، شامل: تولیدات سلول‌های تک‌رویک (مثلاً لوریک اسید و ATP آزاد شده)، اختلالات الکترولیتی (مثلاً از دست دادن پتاسیم) و برخی محصولات میکروبی. این که چطور این گروه گیرنده‌ها، چنین طیف وسیعی از نشانه‌های خطر یا آسیب را شناسایی می‌کنند، شناخته شده نیست. بسیاری از NLRها، از طریق یک مجموعه چند پروتئینی سیتوسولی به نام اینفلامازوم پیام‌رسانی می‌کنند. اینفلامازوم، آنزیمی (کاسپاز ۱-۳) را فعال می‌کند، تا فرم پیش‌ساز سیتوکین اینترلوکین-۱ (IL-1) را شکسته، و فرم فعال زیستی آن را تولید کند (شکل ۳-۵). همان‌طور که در فصل ۳ توضیح داده شد، IL-1 یک واسطه التهابی است که لکوسیت‌ها را فرا خواند، و باعث القای تب می‌شود. جهش‌های ایجادکننده عملکرد در یکی از NLRها



شکل ۲-۵ گیرنده‌های سلولی مربوط به میکروبی‌ها و محصولات آسیب سلولی. فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، و بسیاری انواع سلول‌های این تپال، انواع مختلفی از گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که حضور میکروبی‌ها و سلول‌های مرده را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌های شبه زنگ (TLRs) موجود در بخش‌های مختلف سلول نیز مثل سایر گیرنده‌های سیتوپلاسمی و غشای پلاسمایی، محصولات گروه‌های مختلفی از میکروبی‌ها را شناسایی می‌کنند. گروه‌های عمده گیرنده‌های ایمنی ذاتی شامل موارد زیر می‌شوند: TLRs، گیرنده‌های شبه NOD موجود در سیتوسل (NLRs)، گیرنده‌های لگتین نوع که گیرنده‌های شبه RIG برای RNA ویروسی که به خاطر شخص کشنده RIG-1 نام‌گذاری شده، و گیرنده‌های سیتوسولی DNA.

منجر به بروز سندرم‌های تب‌های توره‌ای به نام سندرم‌های خود التهابی<sup>۲</sup> می‌شود، که به درمان با آنتاگونیست‌های IL-1 به خوبی پاسخ می‌دهد. مسیر اینفلامازوم NLRها هم چنین می‌تواند در ایجاد تعدادی از بیماری‌های مزمن همراه با التهاب نقش داشته باشد. به عنوان مثال، شناسایی کریستال‌های اورات توسط گروهی از NLRها مسئول ایجاد التهاب در نفرس است. این گیرنده‌ها می‌توانند کریستال‌های کلسیترول و لیپیدها را که به طور غیر طبیعی و با مقادیر زیادی در بافت‌ها رسوب می‌کنند،

- |                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| 1- Toll-like receptors       | 2- inflammasome   |
| 3- caspase                   | 4- interleukin -1 |
| 5- autoinflammatory syndrome |                   |

علاوه بر این عملکردهای دفاعی، سیستم ایمنی ذاتی پیام‌هایی تولید می‌کند که سیستم ایمنی اکتسابی را (که قوی‌تر است) فعال می‌کنند. بعضی از این پیام‌ها بعداً شرح داده می‌شوند.

### ایمنی اکتسابی

سیستم ایمنی اکتسابی از لنفوسیت‌ها و محصولات آنها (شامل آنتی‌بادی‌ها) تشکیل شده است. بر خلاف سیستم ایمنی ذاتی که قابلیت‌های محدودی دارد، سیستم ایمنی اکتسابی می‌تواند طیف وسیعی از مواد بیگانه را شناسایی کند.

دو نوع ایمنی اکتسابی وجود دارد: ایمنی هومورال که توسط پروتئین‌های محلول به نام آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود؛ آنتی‌بادی‌ها را لنفوسیت‌های B (که سلول‌های B هم نامیده می‌شوند) تولید می‌کنند و ایمنی با واسطه سلول (یا سلولی) که توسط لنفوسیت‌های T (که سلول‌های T نیز نامیده می‌شوند، ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌ها علیه عوامل بیماری‌زای خارج سلولی که در خون، سطوح مخاطی، و بافت‌ها حضور دارند، ایمنی ایجاد می‌کنند. اهمیت لنفوسیت‌های T در دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی است. آنها یا مستقیماً سلول‌های آلوده را می‌کشند (این کار را لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک انجام می‌دهند)، یا از طریق تولید واسطه‌های پروتئین محلول به نام سیتوکین‌ها (که توسط سلول‌های T کمکی تولید می‌شوند)، فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های بلعیده شده را هضم کنند. در اینجا، ما به توضیح درباره‌ی خصوصیات و اعمال اصلی سلول‌های سیستم ایمنی می‌پردازیم.

### سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی شامل موارد زیر می‌باشند: لنفوسیت‌ها، که اغلب گیرنده‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها دارند، و پاسخ‌های ایمن اکتسابی را ایجاد می‌کنند؛ APCs تخصص یافته، که آنتی‌ژن‌ها را گرفته، و به لنفوسیت‌ها ارائه می‌کنند؛ و بسیاری سلول‌های مؤثر دیگر، که کار آنها محدود کردن و ریشه کنی میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. برخی ویژگی‌های مهم سیستم ایمنی عبارتند از: بیان طیف بسیار گسترده و اختصاصی از گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطوح سلول‌های B و T و تخصصی شدن سلول‌ها که به آنها امکان انجام کارهای مختلف را می‌دهد با وجود مکانیسم‌های کنترل دقیق، که اجازه می‌دهد پاسخ‌های مفید در جای مورد نیاز بروز کنند، و جلوی پاسخ‌های بالقوه آسیب‌رسان را می‌گیرد.

شناسایی کنند؛ التهاب حاصل، ممکن است منجر به دیابت تیپ II همراه با چاقی، و به تبع آن، آترواسکلروز شود.

### سایر گیرنده‌های محصولات میکروبی

گیرنده‌های لکتین نوع C (CLRs) که بر روی غشای پلاسمایی، ماکروماژها و سلول‌های دندریتیک (DCs) بیان می‌شوند، گلیکان‌های قارچی را شناسایی کرده، و واکنش‌های التهابی علیه قارچ‌ها را برمی‌انگیزد. بسیاری گیرنده‌های سیتوسولی، اسیدهای نوکلئیک ویروس‌هایی را شناسایی می‌کنند که در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده همانند سازی کرده، و تولید سیتوکین‌های ضد ویروسی را تحریک می‌کنند. گیرنده‌های متصل به پروتئین G که بر روی نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، و بسیاری دیگر از انواع لکوسیت‌ها حضور دارند، پپتیدهای کوچک باکتریایی را که حاوی بنیان N- فرمیل‌متیونین می‌باشند، شناسایی می‌کنند. از آنجایی که بسیاری از پروتئین‌های باکتریایی، و برخی پروتئین‌های پستانداران (فقط آنهایی که در میتوکندری ساخته می‌شوند)، توسط N- فرمیل‌متیونین آغاز می‌شوند، این گیرنده قابلیت شناسایی پروتئین‌های باکتریایی، و تحریک پاسخ‌های کموتاکتیک<sup>۱</sup> را به نوتروفیل‌ها می‌دهد. گیرنده‌های مانوز، قندهای باکتریایی (که معمولاً بر خلاف گلیکوپروتئین‌های پستانداران، حاوی بنیان‌های انتهایی مانوز هستند) را شناسایی کرده، و فاگوسیتوز میکروب‌ها را القا می‌کنند. به علاوه، دو خانواده از گیرنده‌های سیتوسولی به نام RIG-1 و حسگرهای DNA سیتوسولی نیز، به ترتیب RNA و DNAهای میکروبی را شناسایی می‌کنند.

### واکنش‌های ایمنی ذاتی

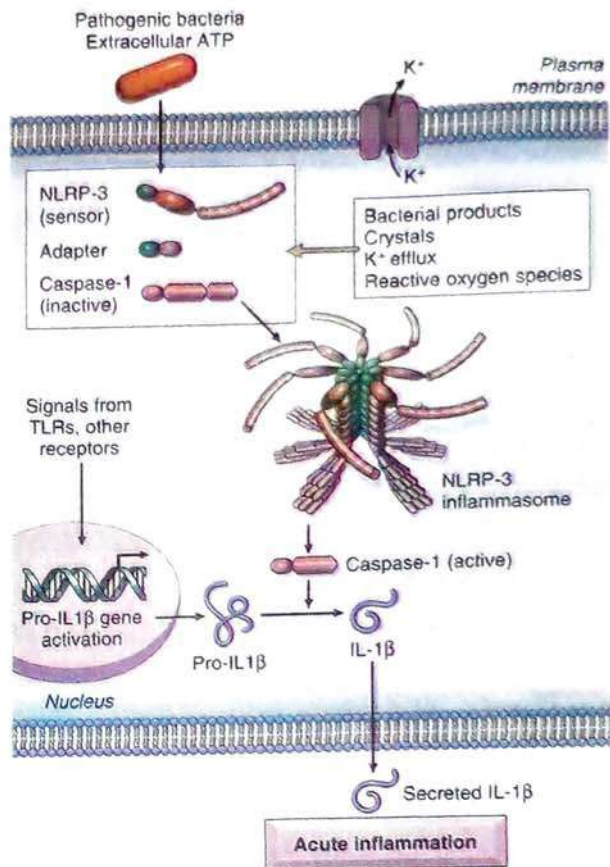
سیستم ایمنی ذاتی از طریق دو واکنش اصلی که در زیر شرح داده می‌شوند، باعث دفاع از بدن فرد می‌شود:

- التهاب. سیتوکین‌ها، و مشتقات فعال شدن کمپلمان، مانند سایر واسطه‌ها، در واکنش‌های ایمنی ذاتی تولید شده، و باعث القای اجزای عروقی و سلولی التهاب می‌شوند. لکوسیت‌های فراخوانی شده، عوامل بیماری‌زا را از بین برده، و سلول‌های آسیب دیده را هضم کرده و از بین می‌برند. این واکنش، در فصل ۳ شرح داده شده است.
- دفاع ضد ویروسی. اینترفرون‌های تیپ I که در پاسخ به ویروس‌ها تولید می‌شوند، بر روی سلول‌های میتلا و غیر میتلا اثر کرده، و آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که نوکلئیک اسید ویروسی را تخریب می‌کنند و مانع همانندسازی ویروس می‌شوند.

استخوان بالغ می‌شوند. هر یک از لنفوسیت‌های T یا B گیرنده‌ای برای یک آنتی‌ژن منفرد دارند و جمعیت کلی لنفوسیت‌ها (که ۱۰<sup>۱۲</sup> عدد در انسان است) قادر به شناسایی ده‌ها یا صدها میلیون آنتی‌ژن است. این توانایی عظیم شناسایی آنتی‌ژن، به واسطه بازآرایی سوماتیک ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن در هنگام بلوغ لنفوسیتی، و تنوع آنها در هنگام اتصال قطعات ژنی برای تشکیل گیرنده‌های آنتی‌ژنی است. گیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌ها، بازآرایی و بیان می‌شوند، اما در دیگر سلول‌ها این روند رخ نمی‌دهد. بنابراین، نمایش بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی نشانگر قابل اعتمادی برای تشخیص این سلول‌ها است. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، گیرنده‌های آنتی‌ژنی بیان شده در سلول‌های B، آنتی‌بادی نام دارند، در حالی که این گیرنده‌ها در سلول‌های T، گیرنده‌های سلول T نامیده می‌شوند. سلول‌های B و T بالغ را در بین اعضای لنفوئیدی محیطی (ثانویه) در گردش‌اند (این اعضا شامل: گره‌های لنفاوی، طحال، و بافت‌های مخاطی می‌باشند) و در این ارگان‌ها مستقر می‌شوند. در آن‌جا به لنفوسیت‌هایی که گیرنده‌های آن آنتی‌ژن‌ها را دارند متصل شده، و گروه‌هایی آنها را فعال می‌کنند؛ به این فرآیند، انتخاب گروهی گفته می‌شود. تمام لنفوسیت‌های بالغ، در طول زندگی‌شان وارد فازهای مختلفی می‌شوند. - لنفوسیت‌های بکر<sup>۳</sup> گیرنده آنتی‌ژنی دارند، ولی هنوز به هیچ آنتی‌ژنی پاسخ نداده‌اند و عملکردی ندارند؛ لنفوسیت‌های مؤثر<sup>۴</sup> توسط فعال‌سازی لنفوسیتی القا شده، و اعمالی را برای ریشه‌کنی میکروب‌ها انجام می‌دهند؛ و لنفوسیت‌های خاطره<sup>۵</sup> که در فعال‌سازی تولید شده‌اند، در حالت غیرفعال باقی می‌مانند (حتی زمانی که آنتی‌ژن ریشه‌کن شد)، و در برابر مواجهه بعدی با آن آنتی‌ژن، به سرعت پاسخ می‌دهند.

### لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T یا مشتق از تیموس<sup>۱</sup> سلول‌هایی اجرایی ایمنی سلولی هستند و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌ها، کمک می‌کنند. سلول‌های T ۷۰-۶۰٪ لنفوسیت‌های موجود در گردش خون محیطی را تشکیل می‌دهند و اصلی‌ترین جمعیت لنفوسیتی موجود در صفحات اطراف شریانچه‌ای طحال و نواحی بین فولیکولی غدد لنفاوی به شمار می‌روند. سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های آزاد یا در گردش را تشخیص نمی‌دهند. در عوض، اکثر (بیش از ۹۵٪) سلول‌های T، تنها قطعات پروتئینی



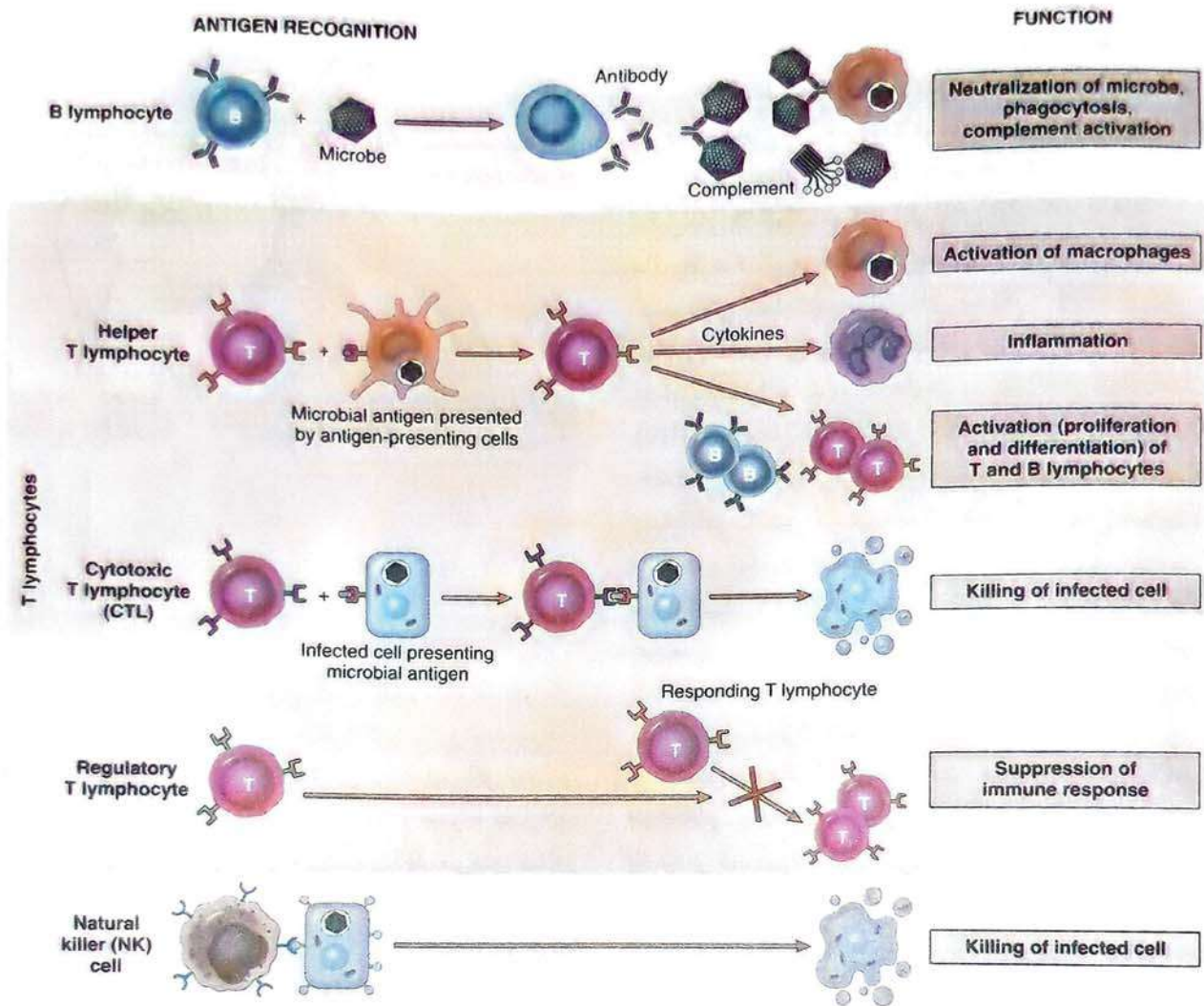
شکل ۳-۵ ایفلامازوم. ایفلامازوم، یک مجموعه پروتئینی است که محصول سلول‌های مرده و برخی میکروب‌ها را شناسایی کرده، و ترشح IL-1 فعال را تحریک می‌کند. این مجموعه شامل موارد زیر می‌باشد: نسخه‌های متعدد از یک پروتئین حسگر (پروتئین غنی از لوسین، به نام NLRP3)، یک وقف‌دهنده<sup>۱</sup>، و آنزیم کاسپاز-۱ که از شکل غیرفعال، به شکل فعال درآمده یا همان‌طور که نشان داده شده، ساختار ایفلامازوم شکل ساده شده ساختارهای کریستالی شناخته شده است. تشکیل مجموعه ایفلامازوم توسط نوعی مکانیسم گسترش شبه پروئینی<sup>۲</sup> ادامه می‌یابد. در این فرآیند، یک پروتئین که فعال شده و تغییر کرده، تغییرات ساختاری را در سایر پروتئین‌های هم‌نوع خودش القا می‌کند. نتیجه نهایی، فعال شدن و گرهمایی تعداد زیادی پروتئین هم‌نوع است، که باندل‌های شبه فیلامانی از وقف‌دهنده‌ها و آنزیم‌ها را می‌سازند.

### لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها، در گردش خون و اعضای لنفوئید گوناگون حضور دارند. اگر چه همه لنفوسیت‌ها از لحاظ شکل به یکدیگر شبیه‌اند، ولی جمعیت‌های لنفوسیتی متعدد و مشخص از نظر عملکرد و فنوتیپ موجود می‌باشند (شکل ۴-۵). لنفوسیت‌ها، از پیش‌سازهایی که در اندام‌های لنفوئید زایا (اولیه) حضور دارند، به وجود می‌آیند. لنفوسیت‌های T در تیموس، و لنفوسیت‌های B مغز

1- adapter  
3- naive  
5- memory

2- prion-like  
4- effector



شکل ۴-۵ گروه‌های اصلی لنفوسیت‌ها و عملکرد آنها. لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های ایمنی اکتسابی هستند، و سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های ایمنی ذاتی می‌باشند. انواع مختلف دیگر از لنفوسیت‌ها نیز شناسایی شده‌اند، شامل سلول‌های NK-T و «سلول‌های لنفوئیدی ذاتی» (ILCs)؛ عملکرد این سلول‌ها مشخص نیست.

توسط گیرنده‌های سلول T (TCR) شناسایی می‌شوند. TCR، هتروdimری متشکل از زنجیره‌های پروتئینی دی‌سولفیدی  $\alpha$  و  $\beta$  است (شکل ۵-۵). هر زنجیره ناحیه متغیری دارد که به یک آنتی‌ژن پپتیدی خاص اتصال می‌یابد و نیز یک ناحیه ثابت دارد که با مولکول‌های پیام‌رسان در تعامل است. گیرنده‌های TCR به صورت غیرکووالان به مجموعه‌ای از پنج زنجیره پلی‌پپتیدی یکنواخت متصل می‌شوند؛ زنجیره‌های مذکور از پروتئین‌های  $\gamma$ ،  $\delta$ ، و  $\epsilon$  تشکیل شده‌اند که جزء کمپلکس مولکولی CD3 هستند، و همچنین دارای دو زنجیره زتا ( $\zeta$ ) می‌باشد (شکل ۵-۵).

1- innate lymphoid cells

2- major histocompatibility complex

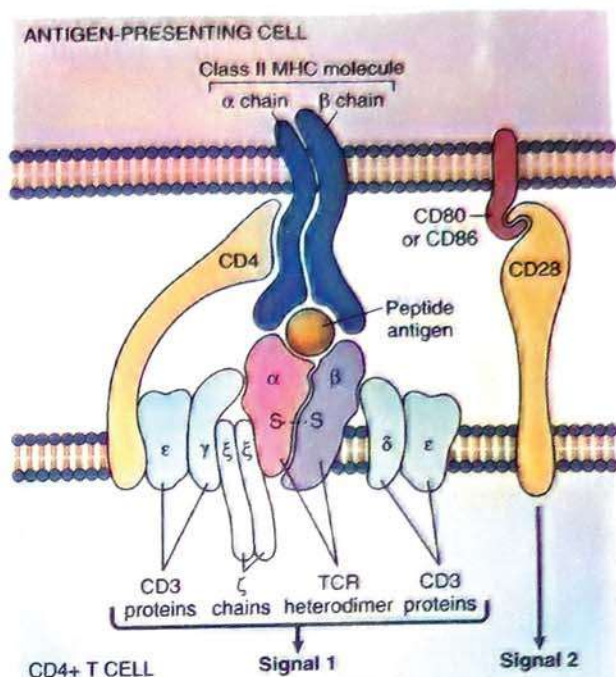
ارائه شده توسط مجموعه سازگاری بافتی اصلی<sup>۲</sup> (MHC) را شناسایی می‌کنند. در مورد این مجموعه بعداً به تفصیل خواهیم گفت. از آن جایی که گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول‌های T برای شناسایی پپتیدهای متصل به MHC بر روی سطوح سلولی تکامل یافته‌اند، سلول‌های T تنها می‌تواند آنتی‌ژن‌های ارائه شده توسط سایر سلول‌ها را شناسایی کنند. نتیجه این واکنش‌ها، بسته به نوع سلول T دخیل و ماهیت دیگر سلول دیگر، سایر متفاوت است، و از کشتن سلول‌های آلوده به ویروس، تا فعال‌سازی فاگوسیت‌ها یا لنفوسیت‌های B که آنتی‌ژن‌های پروتئین را هضم کرده‌اند، متغیر است.

آنتی‌ژن‌های پپتیدی ارائه شده توسط مولکول‌های MHC،

حدود ۴۰٪ از سلول‌های T بیان می‌شود. سلول‌های T که CD4 و CD8 را بروز می‌دهند (و به ترتیب CD4+ و CD8+ خوانده می‌شوند) عملکردهای متفاوت ولی تا حدودی مشترک را انجام می‌دهند. سلول‌های T CD4+، سلول‌های T «کمکی» هستند، چون مولکول‌های محلولی ترشح می‌کنند (سیتوکین‌ها) که به سلول‌های B کمک می‌کنند آنتی‌بادی تولید کنند و همچنین به ماکروفاژها کمک می‌کنند میکروب‌های فاگوسیت شده را تخریب کنند. نقش بسیار مهم سلول‌های یاریگر CD4+ در ایمنی، هنگامی نمایان می‌شود که به اختلال شدید ناشی از تخریب این زیرگروه از سلول‌ها به وسیله عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) توجه کنیم (بعداً شرح داده می‌شود). سلول‌های T CD8+ نیز می‌توانند سیتوکین‌ها را ترشح کنند، ولی این سلول‌ها بیشتر در کشتن مستقیم سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های توموری اهمیت دارند، به همین دلیل سلول‌های T سیتوتوکسیک یا (CTL) نامیده می‌شوند. از دیگر پروتئین‌های غیر متغیر مهم روی سلول‌های T می‌توان به CD28 به عنوان گیرنده مولکول‌های روی APC که توسط میکروب‌ها فعال شده‌اند (و محرک همراه نامیده می‌شوند) و مولکول‌های چسبندگی مختلف که اتصال بین سلول‌های T و APC را استحکام می‌بخشند و کنترل مهاجرت سلول‌های T را به بافت‌های گوناگون بر عهده دارند، اشاره نمود.

سلول‌های T که وظیفه سرکوب پاسخ‌های ایمنی را بر عهده دارند، لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده<sup>۱</sup> نام دارند. درباره این سلول‌ها در مبحث تحمل آنتی‌ژن‌های خودی، توضیح داده خواهد شد.

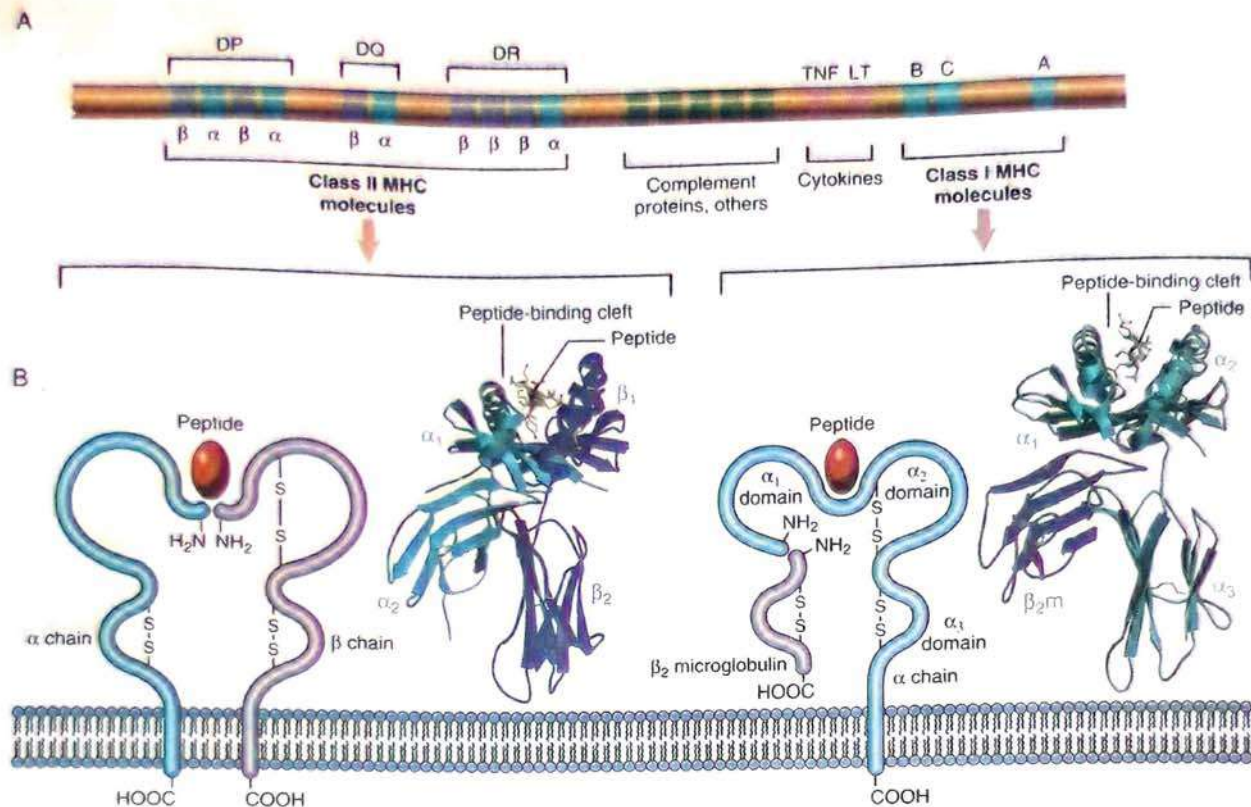
در حالی که TCRs موجود بر روی بسیاری از سلول‌های T، از زنجیره‌های  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل شده، در اقلیتی از سلول‌های T خون محیطی و اغلب سلول‌های T مرتبط با سطوح مخاطی (نظیر ریه و دستگاه گوارش)، TCRها هترودیمرهایی از زنجیره‌های  $\gamma$  و  $\delta$  هستند که با یکدیگر مشابه بوده، اما مشابه زنجیره‌های  $\alpha$  و  $\beta$  اغلب TCRها نیستند. این سلول‌های T  $\gamma\delta$  و CD4 و CD8 را بیان نمی‌کنند و مولکول‌های غیر پروتئینی را شناسایی می‌نمایند (نظیر لیپوگلیکان‌های باکتریایی)، اما نقش عملکردی آنها هنوز به خوبی شناخته نشده است. جمعیت کوچک دیگری از سلول‌های T، شاخص‌های سلول‌های T و NK را نمایان می‌سازد. این سلول‌های NKT گلیکولیپیدهای میکروبی را شناسایی می‌کنند، و حتی می‌توانند در دفاع علیه برخی عفونت‌ها نقش داشته باشند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T  $\gamma\delta$  و NKT، آنتی‌ژن‌ها را به شکل مستقل از مولکول‌های MHC



شکل ۵-۵ مجموعه گیرنده‌های T (TCR) و سایر مولکول‌های دخیل در فعال شدن سلول T. هتریدیمر TCR که از یک زنجیره  $\alpha$  و یک زنجیره  $\beta$  تشکیل شده، آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند (به شکل مجموعه پیپتید - MHC که بر روی APCs ارائه شده‌اند)، و مجموعه متصل شده CD3 به زنجیره‌های زتا، پیام‌های فعال‌کننده را آغاز می‌کنند. CD4 و CD28 نیز در فعال‌سازی سلول T دخیل‌اند (در نظر داشته باشید که برخی سلول‌های T، CD8 را بیان می‌کنند و نه CD4 را؛ این مولکول‌ها نقش‌های مشابهی دارند). مقیاس ابعاد مولکول‌ها در تصویر لحاظ نشده است. MHC، مجموعه سازگاری بافتی اصلی.

پروتئین‌های CD3 و زنجیره‌های زتا، مستقیماً به آنتی‌ژن‌ها متصل نمی‌شوند؛ بلکه با ناحیه ثابت TCR واکنش می‌کنند تا پیام‌های داخل سلولی را پس از شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR منتقل نمایند.

سلول‌های T همچنین تعدادی مولکول‌های دیگر را بیان می‌کنند، که نقش مهمی را در بروز پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کنند. مولکول‌های CD4 و CD8 بر روی زیرگروه‌های مجزایی از سلول‌های T بروز می‌کنند و به عنوان گیرنده‌های کمکی برای فعال‌سازی سلول‌های T عمل می‌کنند. در هنگام شناسایی آنتی‌ژن، مولکول‌های CD4 که در سطح سلول‌های T قرار دارند، به قسمت ثابت مولکول‌های MHC کلاس II (بعداً شرح داده می‌شود) بر روی سلول‌های خاص APCs متصل می‌شوند؛ به همین شکل، CD8 نیز به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌گردد. مولکول CD4 بر روی ۵۰ تا ۶۰ درصد سلول‌های T بالغ ایجاد می‌شود، در حالی که CD8 بر روی



شکل ۵-۶ مجموعه آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی (HLA) و ساختار مولکول‌های HLA. (A) محل قرارگیری ژن‌ها در HLA. اندازه و فواصل بین ژن‌ها منطبق با مقیاس واقعی نیستند. ناحیه رده II دارای ژن‌های کدکننده چندین پروتئین دخیل در روند پردازش آنتی‌ژن (انتقال‌دهنده TAP، اجزای پروتئازوم، و HLA-DM است (نشان داده نشده است). (B) تصویر نمادین و ساختار بلوری مولکول‌های HLA رده I و II.

عادی با آنها مواجه می‌شوند. این پدیده، انحصار  $MHC^*$  نام دارد. MHC انسانی که به عنوان کمپلکس آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی (HLA) نیز شناخته می‌شود از توده‌ای از ژن‌ها روی کروموزوم ۶ تشکیل شده است (شکل ۵-۶). فرآورده‌های ژن MHC، براساس ساختار شیمیایی، توزیع بافتی، و عملکردشان به سه دسته رده‌بندی می‌شوند:

- مولکول‌های  $MHC$  رده I بر روی همه سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند، و توسط سه لوکوس به نام‌های  $HLA-A$ ،  $HLA-B$ ، و  $HLA-C$  که ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند، کد می‌شوند (شکل ۵-۶). هر یک از این مولکول‌ها متشکل از یک زنجیره چند شکلی آلفا است که به طور غیرکووالان به یک پلی‌پپتید  $\beta_2$  میکروگلوبولین غیرچند شکلی متصل می‌باشد. زنجیره آخر توسط ژنی جداگانه واقع بر کروموزوم ۱۵ کد می‌شود. قسمت بیرون سلول زنجیره حاوی شکافی

شناسایی می‌کنند، و تنوع کمتری نسبت به گیرنده‌های سلول‌های  $CD4^+$  و  $CD8^+$  دارند. ما پس از این، درباره این جمعیت‌های نادر لنفوسیتی صحبتی نخواهیم کرد.

### مولکول‌های اصلی سازگاری بافتی؛ دستگاه نمایش پپتیدی ایمنی اکتسابی

از آنجا که مولکول‌های MHC اساس تشخیص آنتی‌ژن‌های سلول T هستند و تنوع مولکول‌های MHC با بیماری‌های ایمنی در ارتباط است، مرور این ساختارها و عملکردهای این مولکول‌ها مهم است. MHC طی تحقیقاتی در رابطه با رد و قبول پیوند، شناسایی شد (سازگاری بافتی)<sup>۱</sup> امروزه می‌دانیم که عملکرد طبیعی مولکول‌های MHC، این است که پپتیدهای را برای شناسایی توسط لنفوسیت‌های  $T$   $CD4^+$  و  $CD8^+$  ارائه بدهند. در هر فردی، سلول‌های T تنها پپتیدهای ارائه شده بر روی مولکول‌های MHC همان شخص را شناسایی می‌کنند، که البته تنها مولکول‌های MHC هستند که این سلول‌های T، در حالت

1- tissue or "histo"

2- MHC restriction

است که در آن بنیان‌های پلی‌مورف قرار دارند، و پپتیدهای بیگانه به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند تا به سلول‌های T ارائه شوند؛ و نیز یک منطقه محافظت شده که به CD8+ T متصل می‌شود، تا تنها سلول‌های CD8+ T بتوانند به پپتیدهای ارائه شده توسط مولکول‌های رده‌ی T، پاسخ دهند. به‌طور کلی، مولکول‌های MHC رده‌ی T به پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئین موجود در سیتوسل سلول (مثل آنتی‌ژن‌های ویروسی، توموری) متصل شده و آنها را ارائه می‌دهند.

- مولکول‌های MHC رده‌ی II توسط ژن‌های منطقه‌ی HLA-D کد می‌شوند. در این منطقه، سه زیرمنطقه‌ی DR، DQ و DP وجود دارد. مولکول‌های MHC رده‌ی II، هترودیم‌هایی هستند متشکل از زیرواحدهای چند شکلی  $\alpha$  و  $\beta$  که به‌طور غیرکووالان به هم مرتبط‌اند (شکل ۶-۵). برخلاف آنتی‌ژن‌های رده‌ی I، که بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند، توزیع بافتی سلول‌های عرضه‌کننده MHCII تقریباً محدود است؛ اینها عمدتاً بر روی سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن (به ویژه سلول‌های دندریتیک) و ماکروفاژها و سلول‌های B، یافت می‌شوند. قسمت برون سلولی هترودیم‌ر رده‌ی II، حاوی شکافی برای اتصال پپتیدهای آنتی‌ژنتیک و ناحیه‌ای برای اتصال به CD4 است. به‌طور کلی، مولکول‌های MHCII، به پپتیدهایی متصل می‌شوند که منشأ آنها از پروتئین‌های ساخته شده در خارج از سلول باشد (مثل پروتئین‌های مشتق از باکتری‌های که بلعیده شده و به قطعات کوچکتر شکسته شده‌اند). این امر به سلول‌های CD4+ T امکان می‌دهد تا وجود عوامل بیماری‌زای خارج سلولی را شناسایی کنند.

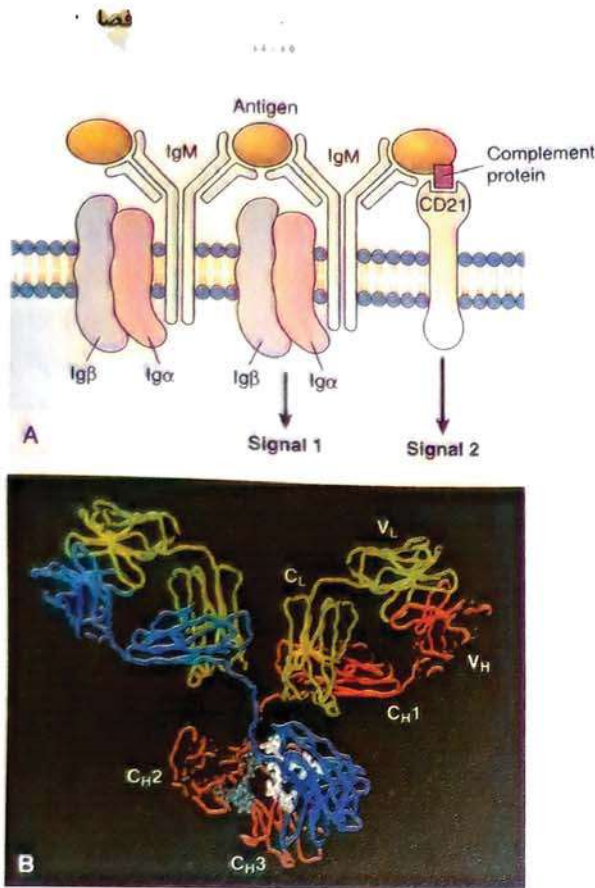
- پروتئین‌های متعدد دیگری توسط لکوس MHC کد می‌شوند، شامل: اجزای کمپلمان (C2، C3، عامل B) و سیتوکین‌های فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF) و نفوتوکسین.

ژن‌های HLA بسیار پلی‌مورف هستند؛ به‌طوری که انواع مختلفی (آل‌هایی) از هر ژن در هر لکوس وجود دارد (به‌طور تخمینی، بیش از ۱۰۰۰۰ برای همه ژن‌های HLA، و بیش از ۳۵۰۰ برای آل‌های HLA-B به تنهایی). هر شخص تنها یک‌سری از ژن‌های HLA را بیان می‌کنند. به نظر می‌رسد که پلی‌مورف بودن ژن‌های HLA برای ارائه و پاسخدهی به هر نوع پپتید میکروبی ممکن در طبیعت، به این شکل تکامل یافته است. یکی از نتایج پلی‌مورف بودن HLA این است که تعداد تقریباً بی‌شماری از ترکیبات مولکول‌های HLA، در جمعیت

وجود دارد. ژن‌های HLA ارتباط نزدیکی با کروموزوم ۶ دارند، بنابراین به صورت یک جا<sup>۱</sup> از والد به فرزند می‌رسند، و با حفظ الگوهای وراثت خود، به صورت یک لوکوس واحد عمل می‌کنند. هر یک از ژن‌های HLA مادری و پدری به عنوان یک هاپلوتیپ HLA شناخته می‌شوند. به خاطر این نحوه وراثت، احتمال این که خواهر و برادرها دو هاپلوتیپ HLA یکسان را داشته باشند، ۲۵٪ است. از سوی دیگر، در بسیاری از مواقع احتمال این که یک دهنده غیر منسوب دو هاپلوتیپ HLA مشابه داشته باشد، بسیار پایین است. آثار پلی‌مورف بودن HLA بر پیوند مشخص است؛ از آنجایی که هر کسی آل‌هایی از HLA را دارد که تا حدودی با آل‌های هر شخص غیر منسوب دیگر متفاوت است، پیوند از دهندگان غیر منسوب پاسخ‌های ایمنی میزبان را برمی‌انگیزاند و پس‌زده می‌شود. تنها دوقلوهای همسان می‌توانند بدون ترس از پس‌زده شدن، از یکدیگر پیوند دریافت کنند. حتی پیوند از یک دهنده به خواهر و برادری که هاپلوتیپ HLA یکسان با او دارد نیز ممکن است به دلیل تفاوت در لکوس‌های سازگاری بافتی فرعی<sup>۲</sup>، پس‌زده شود. این لکوس‌ها دسته‌های دیگری از ژن‌های پلی‌مورف هستند که ممکن است به‌طور تصادفی، متفاوت باشند. (البته مشخصاً تنها استثنائاً در مورد این قانون، دوقلوهای همسان هستند) در واقع، مولکول‌های HLA در زمینه تلاش‌های اولیه برای پیوند بافت کشف شدند، زیرا مولکول‌های HLA پیوند، پاسخ‌های ایمنی را برمی‌انگیزاند که در نهایت منجر به تخریب بافت پیوند شده می‌شود (بعداً شرح داده می‌شود). به خاطر این توانایی مولکول‌های MHC در برانگیختن پاسخ‌های ایمنی، این مولکول‌ها را اغلب آنتی‌ژن می‌نامند.

توارث آل‌های خاص از MHC، هم پاسخ ایمنی محافظت کنند، و هم پاسخ ایمنی آسیب‌رسان را فعال می‌کند. توانایی هر آل MHC در اتصال به آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از یک عامل بیماری‌زای خاص، مشخص می‌کند که آیا سلول‌های T آن عامل بیماری‌زا را شناسایی کرده، و پاسخ محافظت‌کننده در برابر آن ایجاد کنند یا نه. برعکس، اگر آنتی‌ژن مورد نظر دانه گروه رگ‌وید<sup>۳</sup>، و پاسخ به آن نوعی واکنش آلرژیک باشد، توارث برخی از ژن‌های HLA فرد را مستعد ابتلا به تب یونجه می‌کند (تب یونجه نام عامیانه آلرژی به رگ‌وید است).

در نهایت، بسیاری بیماری‌های خود ایمنی با آل‌های HLA خاصی همراه دارند. ما پس از توضیح خودایمنی، به بحث درباره این همراهی‌ها می‌پردازیم.



شکل ۵-۷ ساختار آنتی‌بادی و گیرنده آنتی‌ژنی سلول B. (A) کمپلکس گیرنده آنتی‌ژنی سلول B، از ایمونوگلوبولین M غشایی (IgM) یا (IgD) و پروتئین‌ها انتقال‌دهنده همراه (IgB و IgX) تشکیل شده است. CD21 یک گیرنده برای جزء کمپلمان است که فعال شدن سلول B را ترغیب می‌کند. (B) ساختار کریستالی مولکول IgG ترشح شده که نشان‌دهنده مناطق متغیر (V) و ثابت (C) زنجیره‌های سبک (L) و سنگین (H) است.

### سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های لنفوئید ذاتی

سلول‌های کشنده طبیعی<sup>۱</sup> (NK) لنفوسیت‌هایی هستند که از پیش‌ساز لنفوئیدی مشترک سازنده لنفوسیت‌های T، B منشأ می‌گیرد. با این حال، سلول‌های NK، از سلول‌های ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند که فعال‌سازی پیشاپیش ندارند و گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متغیر و گسترده را بر سطح خود ظاهر نمی‌سازند. در عوض، سلول‌های NK دو نوع گیرنده سلولی دارند: مهار و فعال‌کننده. گیرنده‌های مهار مولکول‌های MHC رده‌های I خودی را شناسایی می‌کنند، این مولکول‌ها بر روی همه انواع سلول‌های سالم بیان می‌شوند. در حالی که گیرنده‌های فعال‌کننده مولکول‌هایی را شناسایی می‌کنند که بر روی سلول‌های عفونی

### لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B مشتق از مغز استخوان، سلول‌هایی هستند که آنتی‌بادی تولید می‌کنند و بنابراین سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی هومورال را تشکیل می‌دهند. لنفوسیت‌های B ۱۰-۲۰٪ از جمعیت لنفوسیت‌های در گردش محیطی را تشکیل می‌دهند. همچنین در مغز استخوان و در فولیکول‌های بافت‌های لنفوئید محیطی (ثانویه) حضور دارند.

سلول‌های B، آنتی‌ژن‌ها را از طریق IgM منومری سطح خود شناسایی می‌کنند که با مولکول‌های پیام‌رسان در ارتباط بوده تا کمپلکس گیرنده سلول B (BCR) را بسازد (شکل ۵-۷). سلول‌های T، تنها پپتیدهای مرتبط با MHC را شناسایی می‌کنند، اما سلول‌های B ساختارهای شیمیایی بیشتری را بدون نیاز به MHC شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند (نظیر پروتئین‌های محمول یا همراه با سلول‌ها، لیپیدها، پلی‌ساکاریدها، اسیدهای نوکلئیک و مواد شیمیایی کوچک). همانند TCR، هر آنتی‌بادی برای یک آنتی‌ژن اختصاصی می‌باشد. تنوع آنتی‌بادی‌ها حین بازآرایی سوماتیک ژن‌های Ig ایجاد می‌شود. در این فرآیند، ژن‌های Ig فعال می‌شوند. سلول‌های B مولکول‌های مشابه متعددی را بیان می‌کنند که مسئول انتقال پیام و فعال‌سازی سلول هستند (شکل ۵-۷ را ببینید). برخی از این مولکول‌ها عبارتند از مولکول‌های پیام‌رسان متصل به BCR. مثال دیگر CD21 (که به آن گیرنده کمپلمان نوع ۲ یا CR2 نیز گفته می‌شود) است که یکی از محصولات شکست کمپلمان را که اغلب بر روی میکروپها تجمع می‌یابد و پاسخ لنفوسیت‌های B به آنتی‌ژن‌های میکروبی را القا می‌کند، شناسایی می‌نماید. نکته جالب این است که تکامل ویروس اپشتین‌بار به گونه‌ای هوشمندانه بوده است که از CD21 به عنوان گیرنده‌ای برای اتصال به سلول‌های B و آلوده کردن آنها استفاده می‌کند.

سلول‌های B پس از تحریک به پلاسماسل‌ها تمایز می‌یابند که مقادیر فراوانی از آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند. پنج گروه یا ایزوتیپ ایمونوگلوبولین وجود دارد: IgG، IgM و IgA که بیش از ۹۵٪ آنتی‌بادی‌های در گردش را تشکیل می‌دهند. IgA، ایزوتیپ اصلی در ترشحات مخاطی است، IgE به مقادیر اندک در گردش خون موجود است و همچنین به غشای ماست سل‌های بافتی نیز متصل است و IgD نیز بر سطح سلول‌های B موجود می‌باشد اما، به میزان خیلی کمی ترشح می‌شود. هر ایزوتیپ توانایی فعال نمودن کمپلمان یا سلول‌های التهابی در گردش را دارند و لذا در ایمنی میزبان و وضعیت بیماری وی نقش متمایزی ایفا می‌کند.

1- natural killer cells

یا تحت تنش بیان شده‌اند (یا افزایش بیان پیدا کرده‌اند). به‌طور طبیعی، آثار گیرنده‌های مهارری بر آثار گیرنده‌های فعال‌کننده غلبه دارند، و به این طریق از فعال‌سازی خودبه‌خودی سلول‌های NK جلوگیری می‌کنند. عفونت‌ها (خصوصاً عفونت‌های ویروسی) و تنش‌ها باعث کاهش بیان مولکول‌های MHCI شده، و بیان پروتئین‌های جفت شونده با گیرنده‌های فعال‌کننده را افزایش می‌دهند. نتیجه نهایی این است که سلول‌ها NK فعال شده، و سلول‌های عفونی یا تحت تنش را کشته و از بین می‌برند. سلول‌های NK همچنین سیتوکین‌هایی مثل اینترفرون گاما ( $IFN-\gamma$ ) را ترشح می‌کنند.  $IFN-\gamma$  ماکروفاژها را فعال می‌کند، تا میکروب‌های بلعیده شده را هضم کنند. به این ترتیب، سلول‌های NK نوعی دفاع اولیه در برابر عفونت‌های میکروبی داخل سلولی ایجاد می‌کنند.

سلول‌های لنفوسیتی ذاتی (ILCs) جمعیتی از لنفوسیت‌هااند که TCR ندارند، اما سیتوکین‌هایی مشابه به آن چه سلول‌های T ترشح می‌کنند، می‌سازند. این سلول‌ها به سه گروه تقسیم‌بندی می‌شوند که  $IFN-\gamma$  یا IL-5 یا IL-17 را ترشح می‌کنند. ترشح این سیتوکین‌ها به ترتیب، مشخصه سلول‌های  $T_H1$ ،  $T_H2$  و  $T_H17$  است (بعداً توضیح داده خواهد شد). سلول‌های NK به خاطر این که  $IFN-\gamma$  تولید می‌کنند، به ILCs گروه I مرتبط‌اند.  $IFN-\gamma$  سیتوکینی است که توسط سلول‌های  $T_H1$  نیز تولید می‌شود. از آن جایی که ILCs عمدتاً در بافت مستقرند، به نظر می‌رسد وظیفه دارند پیش از این که سلول‌های T فعال شده و بتوانند به بافت مورد نظر برسند، در آن جا نوعی دفاع اولیه را ایجاد کنند. ILCs همچنین ممکن است از عوامل اولیه دخیل در بیماری‌های التهابی باشند.

### سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)

دستگاه ایمنی دارای انواع متعدد سلول است که برای به دام انداختن آنتی‌ژن‌های میکروبی و نمایش دادن آنها به لنفوسیت‌ها اختصاصی شده‌اند. مهم‌ترین این سلول‌ها، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سلول‌های دندریتیک (DC) هستند که سلول‌های اصلی عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی به سلول‌های T بکر برای آغاز پاسخ‌های ایمنی است. سایر انواع سلول‌ها، آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های گوناگون حاضر در مراحل گوناگون پاسخ ایمنی عرضه می‌کنند.

### سلول‌های دندریتیک<sup>۱</sup>

سلول‌های دندریتیک (DCs) مهم‌ترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای شروع پاسخ‌های سلول‌های T در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند. این سلول‌ها دارای تعداد زیادی زوائد

سیتوپلاسمی نازک شبیه دندریت هستند، که علت نام‌گذاریشان هم همین زوائد بوده‌اند. بسیاری از خصوصیات DCها، باعث ایفای نقش حیاتی‌شان در به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها می‌شوند.

- این سلول‌ها در محل در سمت برای به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها قرار دارند؛ در زیر اپی‌تلیوم (محل شایع ورود تمام میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بیگانه)، و در قسمت بینابینی تمام بافت‌ها (که ممکن است آنتی‌ژن‌ها، در آن جا تولید شوند). سلول‌های دندریتیک درون اپیدرم، سلول‌های لانگرهانس<sup>۲</sup> نام دارند.
- DCها گیرنده‌های بسیاری را برای به دام انداختن و پاسخ به میکروب‌ها (و سایر آنتی‌ژن‌ها) بیان می‌کنند، شامل: TLRs و گیرنده‌های لکتین نوع C.
- در پاسخ به میکروب‌ها، DCs به محل‌های استقرار سلول‌های T در اعضای لنفوئیدی فراخوانده می‌شوند، در آن جا بهترین موقعیت را برای ارائه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T دارند.
- DCها سطوح بالایی از MHC و سایر مولکول‌های لازم برای ارائه آنتی‌ژن و فعال‌سازی سلول‌های T را بیان می‌کنند.

یکی از زیرمجموعه‌های DCها، DCهای پلازما-سایتوئید نام دارند که علت نامگذاری آنها شباهتشان به پلازما سل‌ها است. این سلول‌ها در خون و اعضای لنفاوی حضور دارند و منابع اصلی سیتوکین ضدویروسی اینترفرون نوع I هستند که در پاسخ به بسیاری از ویروس‌ها تولید می‌شود.

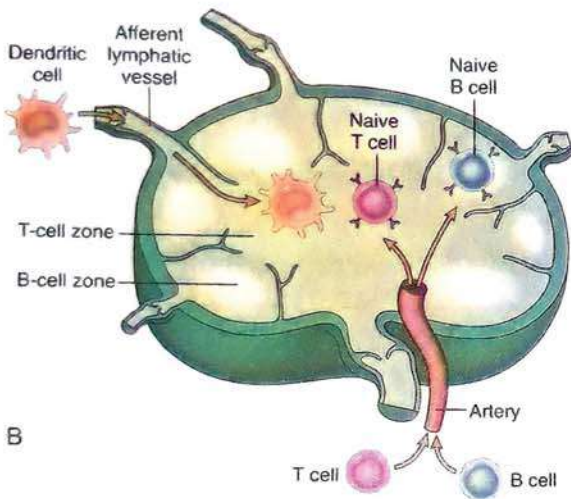
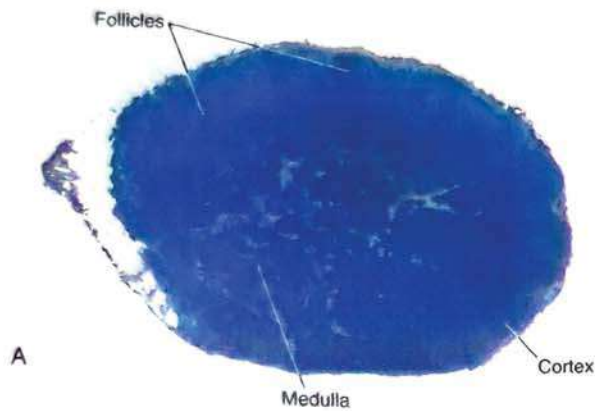
نوع دوم سلول‌های DC سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) نامیده می‌شود. این سلول‌ها در نواحی زایای فولیکول‌های لنفاوی در طحال و عقده‌های لنفاوی واقع شده‌اند. این سلول‌ها دارای گیرنده برای بخش Fc از IgG و پروتئین‌های کمپلمان C3b هستند و بدین ترتیب به طور مؤثر آنتی‌ژن متصل به آنتی‌بادی یا کمپلمان را به دام می‌اندازند. این سلول‌ها آنتی‌ژن واقع بر لنفوسیت‌های B فعال در فولیکول‌های لنفاوی را نمایش داده و پاسخ‌های آنتی‌بادی ثانویه را تحریک می‌کنند، اما در گرفتن آنتی‌ژن‌ها جهت عرضه به لنفوسیت‌های T دخیل نیستند.

### سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

ماکروفاژها، میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های اختصاصی را بلعیده و پپتیدهای آنها را برای تشخیص توسط لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند. سلول‌های T به نوبه خود ماکروفاژها را برای کشتن

1- dendritic

2-Langerhans cells



شکل ۵-۸ ریسخت‌شناسی گره لنفی (A) بافت‌شناسی یک گره لنفاوی که یک قشر بیرونی (محتوی فولیکول‌ها) و یک بخش درونی به اسم مدولا دارد. (B) پراکنش سلول‌های B و T در نواحی مختلف گره لنفی، به‌طور شماتیک نشان داده شده است. (C) محل سلول‌های B (با استفاده از تکنیک‌های ایمونوفلوروسانس به رنگ سبز درآمده است) و سلول‌های T (به رنگ قرمز) در یک گره لنفاوی.

جدول ۵-۶ نحوه توزیع لنفوسیت‌ها در بافت‌ها\*

تعداد لنفوسیت‌ها $\times 10^9$	بافت
۱۹۰	گره‌های لنفاوی
۷۰	طحال
۵۰	مغز استخوان
۱۰	خون
۲۰	پوست
۵۰	روده
۱۰	کبد
۳۰	ریه‌ها

\* تعداد حدودی در بالغین سالم

میکروب‌ها فعال می‌کنند و این امر واکنش مرکزی ایمنی وابسته به سلول است. سلول‌های B پپتیدها را به سلول‌های T یاریگر عرضه کرده و پیام‌های تحریک‌کننده پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی را، که گاهی حیاتی در ایمنی هومورال است، برمی‌انگیزند.

### بافت‌های لنفوئید

بافت‌های سیستم ایمنی بر دو قسم است: ارگان‌های لنفاوی زایا (اولیه یا مرکزی) که در آنها لنفوسیت‌های B و T بالغ می‌شوند و توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌ها را کسب می‌کنند، و ارگان‌های لنفاوی محیطی (ثانویه) که آغازگر پاسخ‌های ایمنی اکتسابی است. ارگان‌های لنفاوی زایای اصلی، تیموس (محل ارتقای سلول‌های T) و مغز استخوان (محل تولید سلول‌های خونی و بلوغ سلول‌های B) است. ارگان‌های محیطی اصلی به‌طور مختصر در ادامه توضیح داده شده است.

### ارگان‌های لنفاوی محیطی

این ارگان‌ها جهت تغلیظ و تراکم آنتی‌ژن‌ها، APCها و لنفوسیت‌ها سازماندهی شده‌اند، به نحوی که درهم‌کنش میان این سلول‌ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را به حداکثر برسانند. بیشتر لنفوسیت‌های بدن در این ارگان‌ها قرار دارند (جدول ۵-۱).

• گره‌های لنفاوی، تجمعات به شدت سازماندهی‌شده‌ای از سلول‌های لنفوئیدی و سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که در طول کانال‌های لنفی سراسر بدن قرار گرفته‌اند (شکل ۵-۸A). از میان این ارگان‌های کپسول‌دار، لنف عبور می‌کند و APCهای مقیم این گره‌ها، قادرند از لنفی که از مایعات میان بافتی بافت‌های بدن سرچشمه می‌گیرد، نمونه‌های

## سیتوکاین‌ها: مولکول‌های پیام‌بر سیستم ایمنی

سیتوکاین‌ها، پروتئین‌های ترشح‌ای هستند که واکنش‌های التهابی و ایمنی را واسطه‌گری می‌کنند. گروهی از سیتوکاین‌ها که به خوبی تعریف شده‌اند، اینترلوکین‌ها هستند. نام این سیتوکاین‌ها بر نقش آنها در ارتباط لکوسیت‌ها تأکید دارد. اکثر سیتوکاین‌ها، اثرات گسترده‌ای دارند و برخی از آنها توسط انواع مختلفی از سلول‌ها تولید می‌شوند. اغلب این سیتوکاین‌ها بر سلول‌های تولیدکننده آنها یا سلول‌های همسایه اثر دارند اما برخی، اثرات سیستمیک دارند (نظیر IL-1).

سیتوکاین‌های مختلف، در انواع مختلفی از پاسخ‌های ایمنی شرکت می‌جویند:

- در ایمنی ذاتی، سیتوکاین‌ها بلافاصله بعد از تحریک مولد پاسخ (نظیر میکروب‌ها) تولید می‌شوند و در راستای القای التهاب و مهار همانندسازی ویروس، عمل می‌کنند. این سیتوکاین‌ها شامل TNF، IL-1، IL-12، نوع I IFN- $\gamma$  و کموکاین‌ها، می‌شوند. مخازن اصلی این سیتوکاین‌ها ماکروفاژها، DCها، ILCها و سلول‌های NK است اما سلول‌های اپی‌تلیومی و اندوتلیومی هم می‌توانند آنها را تولید کنند.
- در ایمنی اکتسابی، سیتوکاین‌ها عمدتاً به وسیله لنفوسیت‌های T CD4+ ای ساخته می‌شوند که توسط آنتی‌ژن‌ها و سایر سیگنال‌ها فعال شده باشند. این سیتوکاین‌ها سبب پیشبرد تکثیر، تمایز و فعال شدن سلول‌های مؤثر می‌شوند. اصلی‌ترین سیتوکاین‌های این گروه IL-2، IL-4، IL-5، IL-17 و IFN- $\gamma$  است.
- نقش این سیتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی، جلوتر توضیح داده شده است. نقش برخی سیتوکاین‌ها، محدود کردن و پایان دادن پاسخ‌های ایمنی است، سیتوکاین‌هایی نظیر TGF- $\beta$  و IL-10. برخی سیتوکاین‌ها، هماتوپوئز را تحریک می‌کنند. از آنجایی که این سیتوکاین‌ها محرک تشکیل کلونی‌های سلول‌های خونی از پیش‌سازهای مغز استخوان هستند، به آنها فاکتورهای تحریک‌کننده کلونی<sup>۲</sup> می‌گویند (فصل ۱۲). نقش این سیتوکاین‌ها، افزایش تعداد لکوسیت‌ها در خلال پاسخ‌های ایمنی و التهابی است و لکوسیت‌هایی را که طی این پاسخ‌ها مصرف می‌شوند را جایگزین می‌کنند. این سیتوکاین‌ها توسط سلول‌های استرومایی مغز استخوان، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و ... تولید می‌شوند. مثال‌هایی از این عوامل تحریک‌کننده، GM-CSF و IL-7 است.

آنتی‌ژنی تهیه کنند. به علاوه، DCها با مهاجرت کردن از طریق عروق لنفاوی، آنتی‌ژن‌ها را از سطوح اپی‌تلیومی مجاور، به گره‌های لنفاوی منتقل می‌کنند. در نتیجه، آنتی‌ژن‌ها در گره‌های لنفاوی درناژکننده، تغلیظ می‌شوند.

- طحال نقش مهمی در پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های خونی دارد. خونی که وارد طحال می‌شود، میان شبکه‌ای از سینوزوئیدها جاری می‌شود. در این ساختار شبکه‌ای، آنتی‌ژن‌ها توسط DCها و ماکروفاژهای مقیم به دام می‌افتد.
- سیستم‌های لنفاوی پوستی و مخاطی در زیر اپی‌تلیوم پوست و مجرای تنفسی و گوارشی واقع شده است. این سیستم به آنتی‌ژن‌هایی که از طریق شکاف‌های اپی‌تلیوم وارد می‌شوند، پاسخ می‌دهد. دو بافت لنفاوی مخاطی که تعریف آناتومیک آنها مشخص‌تر است، لوزه‌ها و پلاک‌های پی‌یر<sup>۱</sup> است و تعداد بالای لنفوسیت‌ها در ارگان‌های مخاطی، بازتابی از سطوح وسیع این اندام‌ها است.

در ارگان‌های لنفی محیطی، لنفوسیت‌های B و T در مناطق مختلفی قرار گرفته‌اند (شکل ۵-۸B,C). در گره‌های لنفی، لنفوسیت‌های B در ساختار مجزایی به نام فولیکول‌ها قرار دارند. فولیکول‌ها در قشر یا حاشیه هر گره واقع شده‌اند. اگر فولیکولی به تازگی به آنتی‌ژنی پاسخ داده باشد، این فولیکول یک منطقه مرکزی کمرنگ به نام مرکز زایا ایجاد می‌کند. لنفوسیت‌های T در قشر اطراف فولیکولی تجمع یافته‌اند. فولیکول‌ها، محتوی FDCهایی هستند که در فعال‌سازی لنفوسیت‌های B دخالت دارند. در طحال، لنفوسیت‌های T، در غلاف لنفوئیدی دور شریانچه‌ای (غلافی که آرتریول‌ها را در برگرفته است) و لنفوسیت‌های B، در فولیکول‌ها قرار دارند.

لنفوسیت‌ها دائماً از بافت‌های مادر به نواحی خاص در سفرند. لنفوسیت‌های naive در ارگان‌های لنفی محیطی که در آنها آنتی‌ژن تغلیظ یافته است و پاسخ‌های ایمنی آغاز می‌شود، در حال حرکت‌اند. لنفوسیت‌های مؤثر به مکان عفونت مهاجرت می‌کنند. این فرآیند بازگردش لنفوسیت‌ها، برای لنفوسیت‌ها T بسیار حائز اهمیت است، چرا که لنفوسیت‌های naive بایستی برای یافتن آنتی‌ژن‌ها، به‌طور گسترده، در ارگان‌های لنفی محیطی "گشت‌زنی" کنند و سلول‌های مؤثر بایستی خود را به مکان‌های عفونت برسانند و میکروب‌ها را نابود کنند. اما از آن طرف، پلاسما سل‌ها احتیاجی به مهاجرت ندارند، زیرا آنتی‌بادی‌هایی که ترشح می‌کنند، از طریق خون و لنف، به همه بافت‌ها می‌رسد.

1- Peyer's patches

2- colony-stimulating factors

دانشی که در خصوص سیتوکاین‌ها به دست آمده است، کاربردهای درمانی بالینی بسیار زیادی دارد. سیتوکاین‌های مهاری می‌توانند اثرات مضر التهاب و واکنش‌های ایمنی مخرب را کنترل کنند. یک مثال برجسته از طراحی منطقی و مولکولی یک درمان، استفاده از آنتاگونیست‌های TNF در درمان آرتریت روماتوئید است که اغلب با پاسخ چشم‌گیر بیماران همراه است. آنتاگونیست‌های سیتوکاین‌های بسیار دیگری نیز برای درمان اختلالات التهابی مختلف، تأیید شده است. از سوی دیگر، برای تقویت واکنش‌هایی که به طور نرمال در بدن یک فرد انجام می‌شود (نظیر هماتوپوئز و دفاع در برابر برخی ویروس‌ها) نیز از سیتوکاین‌ها استفاده می‌شود.

### مروری بر فعال شدن لنفوسیت‌ها و پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، مراحل دارد: شناسایی آنتی‌ژن؛ فعال شدن، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها به سلول‌های مؤثر و خاطره با از بین بردن آنتی‌ژن؛ و تضعیف پاسخ و اتمام آن. سلول‌های خاطره، بیشترین طول عمر را در میان سلول‌های ایمنی دارند. وقایع اصلی هر مرحله، در ادامه آورده شده است. این اصول کلی را می‌توان به پاسخ‌های علیه میکروب و همچنین پاسخ‌های پاتولوژیک منجر به آسیب میزبان، تطابق داد.

#### به دام انداختن و نمایش آنتی‌ژن‌ها

میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه، عملاً می‌توانند از هر جایی وارد بدن شوند. واضح است که مقدر نیست که لنفوسیت‌ها، با اختصاصیت‌های متنوع، در تمام محل‌های احتمالی ورود آنتی‌ژن گشت‌زنی کنند. برای غلبه بر این مشکل، سلول‌های دندریتیک مقیم در اپی‌تلیوم‌ها و سایر بافت‌ها، میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی آنها را به دام می‌اندازند و آنها را به گره‌های لنفاوی درناژکننده انتقال می‌دهند؛ در این گره‌های لنفاوی، سلول‌های T به طور مداوم در حال بازگردشاندن (شکل ۹-۵). در این مکان‌ها، آنتی‌ژن‌ها پردازش می‌شوند (prosess) و به صورت کمپلکس شده با مولکول‌های MHC، بر سطح سلول، نمایش داده شده و توسط سلول‌های T، شناسایی می‌شوند. به طور مشابه، در فولیکول‌های گره‌های لنفاوی و طحال، آنتی‌ژن‌های محلول، به دام افتاده و تغلیظ می‌شوند و سپس توسط گیرنده‌های سلول‌های B شناسایی می‌شوند.

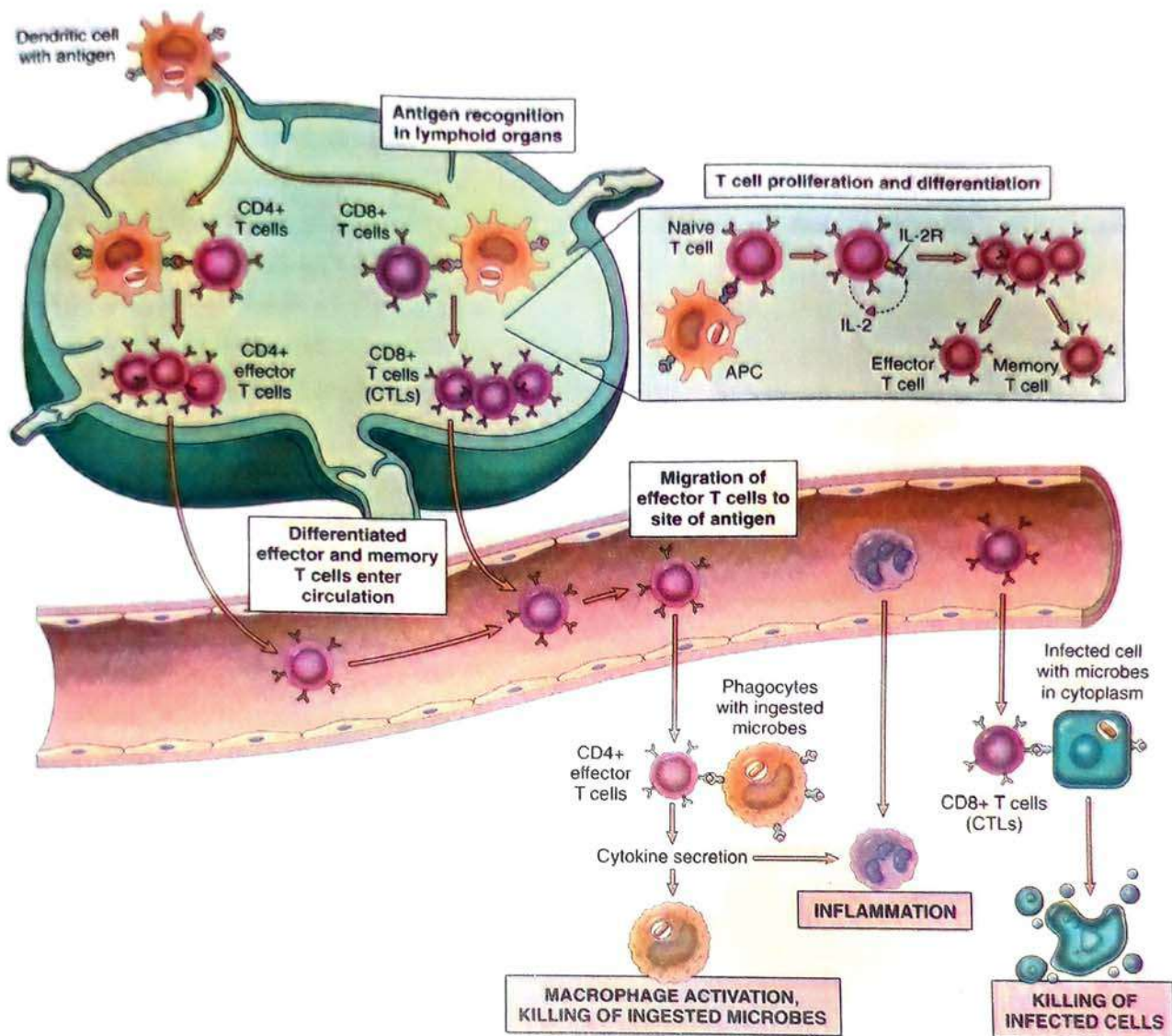
در همان زمانی که آنتی‌ژن‌های میکروبی توسط لنفوسیت‌های B و T شناسایی می‌شوند، میکروب‌ها، سلول‌های ایمنی ذاتی‌ای که گیرنده‌های شناساگر الگو بروز دهند، را فعال

می‌کنند. هنگامی که بخواهند با آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایمنی‌زایی کنند (مثلاً در واکسیناسیون) نیز، نوعی مقلد میکروب به نام ادجوانت را به همراه آنتی‌ژن پروتئینی به بیمار می‌دهند تا پاسخ‌های ایمنی ذاتی بیمار تحریک شود. طی پاسخ ایمنی ذاتی ایجاد شده، میکروب یا ادجوانت، APCها را فعال می‌کند. این APCهای فعال شده، مولکول‌هایی به نام هم‌محرك (costimulator) را بروز می‌دهند و سیتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T را تحریک می‌کنند. هم‌محرك‌های اصلی سلول‌های T، پروتئین‌های B7اند (CD86 و CD80). این پروتئین‌های B7، بر روی APCها بیان می‌شوند و به وسیله گیرنده CD28 سلول‌های naive T شناسایی می‌شوند. آنتی‌ژن (سیگنال ۱) و مولکول‌های هم‌محركی که طی پاسخ ذاتی به میکروب‌ها تولید می‌شوند (سیگنال ۲). با همکاری با هم، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن را فعال می‌کنند. برای اطمینان حاصل کردن از این که پاسخ ایمنی علیه میکروب‌های مضر است و نه مواد بی‌ضرر، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به سیگنال ۲ نیاز دارند. در خصوص پاسخ‌های ایمنی علیه تومورها و پیوندها، سیگنال ۲ احتمالاً توسط مواد آزاد شده از سلول‌های نکروتیک ایجاد می‌شود.

واکنش‌های سلول‌های B و T، از جهات مهم زیادی با یکدیگر متفاوت است و بهتر است به صورت جداگانه به آنها پردازیم.

#### ایمنی سلولی: فعال شدن سلول‌های T و از بین بردن میکروب‌های درون‌سلولی

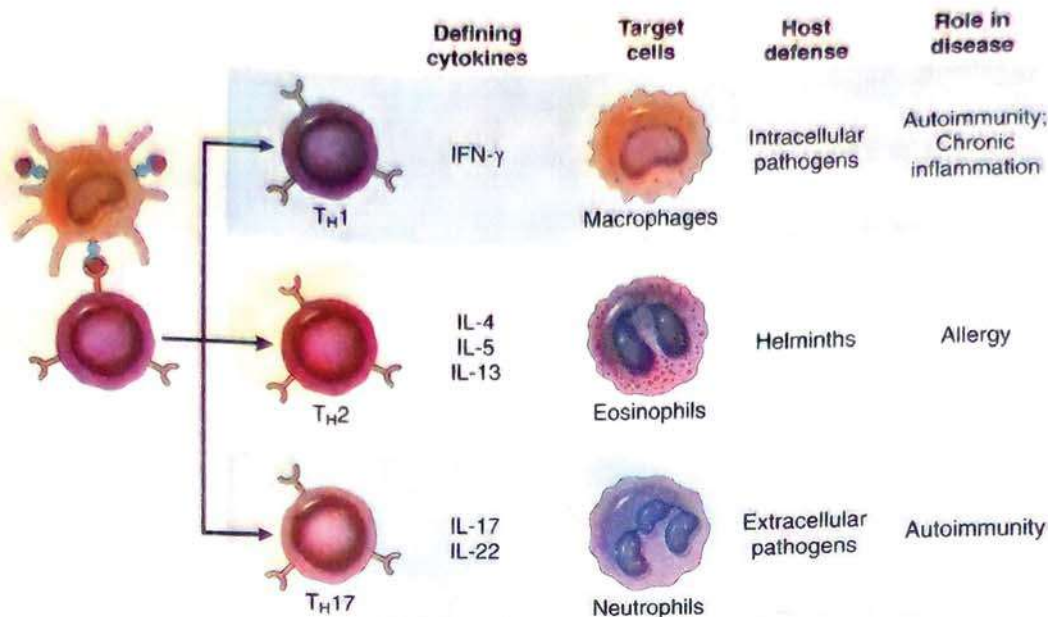
در ارگان‌های لنفی محیطی، لنفوسیت‌های naive T توسط آنتی‌ژن‌ها و هم‌محرك‌ها فعال می‌شوند، سپس تکثیر پیدا کرده و به سلول‌های مؤثر تمایز می‌یابند. سپس این سلول‌های مؤثر به مکان‌های عفونت مهاجرت می‌کنند (شکل ۹-۵). یکی از اولین واکنش‌های سلول‌های T، ترشح سایتوکاین IL-2 و بیان گیرنده‌های با تمایل بالا برای IL-2 است. IL-2 نوعی فاکتور رشد است که با اثر بر لنفوسیت‌های T، تکثیر آنها را تحریک می‌کند و منجر به افزایش تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن (antigen-specific) می‌شود. عملکرد سلول T کمک‌کننده، حاصل ترکیب اثرات CD40L و سیتوکاین‌ها است. CD40 عضوی از خانواده گیرنده‌های TNF و CD40L نوعی پروتئین غشایی همولوگ TNF است. هنگامی که سلول T کمک‌کننده، آنتی‌ژن‌های نمایش داده شده بر ماکروفاژها یا لنفوسیت‌های B را شناسایی می‌کند، سلول‌های T، CD40L را بروز می‌دهند و این CD40L با CD40 موجود بر ماکروفاژها و سلول‌های B تعامل می‌کنند و این سلول‌ها را فعال می‌کنند.



شکل ۹-۵ ایمنی سلولی. سلول‌های دندریتیک (DC)، آنتی‌ژن‌های میکروب را دام می‌اندازند و به گره‌های لنفاوی می‌برند. طی این روند DCها بالغ می‌شوند و میزان زیادی مولکول MHC و هم‌محرك را بروز می‌دهند. سلول‌های naive T، آنتی‌ژن‌های پپتیدی مرتبط با MHC را که بر DCها در حال نمایش است را شناسایی می‌کنند. این سلول‌ها، فعال شده و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های خاطره و مؤثر تمایز می‌یابند و این سلول‌ها جهت ایفای عملکردهای مختلف ایمنی سلولی، به محل‌های عفونت مهاجرت می‌کنند. سلول‌های CD4+ T که از زیرگروه  $T_H1$  اند، آنتی‌ژن‌های بلع شده توسط فاگوسیت‌ها را شناسایی می‌کنند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را بکشند.

فعال‌سازی ماکروفاژ، سبب القای عملکرد میکروب‌کشی ماکروفاژها و تخریب میکروب‌های بلع شده می‌شود. سلول‌های  $T_H2$ ، ترشح می‌کنند که موجب تحریک تمایز سلول‌های B به پلاسما سل‌های ترشح‌کننده IgE می‌شود. همچنین سلول‌های  $T_H2$ ، IL-5 و IL-13 نیز ترشح می‌کنند. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال کرده و IL-13 سبب فعال‌سازی سلول‌های اپی‌تلیال مخاط و ترشح موکوس می‌شود، همچنین

برخی از سلول‌های CD4+ T، به سلول‌های مؤثر تمایز می‌یابند که سیتوکاین‌های مختلفی را ترشح می‌کنند و اعمال مختلفی را اجرا می‌کنند (شکل ۱۰-۵). سلول‌های زیرمجموعه  $T_H1$ ، سیتوکاین  $IFN-\gamma$  را ترشح می‌کنند نوعی فعال‌کننده ماکروفاژ قوی است. مجموعه ۲ نوع فعال‌سازی مذکور (فعال‌سازی با واسطه CD40 و فعال‌سازی با واسطه  $IFN-\gamma$ ) را نوع "کلاسیک" فعال‌سازی ماکروفاژ می‌نامند. نوع کلاسیک



شکل ۵-۱۰ زیرگروه‌های سلول‌های T کمکی‌کننده (Helper) T<sub>H1</sub> در پاسخ به تحریک‌ها (عمدتاً سیتوکاین‌ها) در زمان شناسایی آنتی‌ژن، سلول‌های T naive CD4+ می‌توانند به جمعیت‌هایی از سلول‌های اثرگذار که مجموعه‌های مجزایی از سیتوکاین‌ها (با اهداف مختلف) را تولید می‌کنند و عملکردهای مختلفی دارند، تمایز یابند. نقش این زیرمجموعه‌ها در ایمنی میزبان و بیماری‌های ایمونولوژیک به‌طور خلاصه آورده شده است. این جمعیت‌ها می‌توانند به یکدیگر تبدیل شوند. برخی سلول‌های T فعال شده، سیتوکاین‌های متعددی تولید می‌کنند و در یک زیرمجموعه قرار نمی‌گیرند.

کاسپازهای فعال شده، آپوپتوز را در سلول‌های هدف القا می‌کنند. پاسخ‌های سلول‌های T به وسیله تعادل بین گیرنده‌های مهارکننده و هم‌تحریکی، تنظیم می‌شود. گیرنده هم‌محرک اصلی CD28 است که مولکول B7 را بر روی APCها شناسایی می‌کند و پیام‌های ثانویه را فراهم می‌کند. دو عضو دیگر خانواده CD28، دو گیرنده «هم‌مهار» هستند. این دو گیرنده CTLA-4 و PD-1 نام دارند که پیام‌های TCR و CD28 را مهار می‌کنند و در نتیجه موجب خاتمه پاسخ سلول‌های T می‌شوند. ثابت شده است که مسدود کردن این گیرنده‌های هم‌مهار، به طرز قدرتمندی موجب افزایش پاسخ‌های ایمنی ضد تومور می‌شود (فصل ۶).

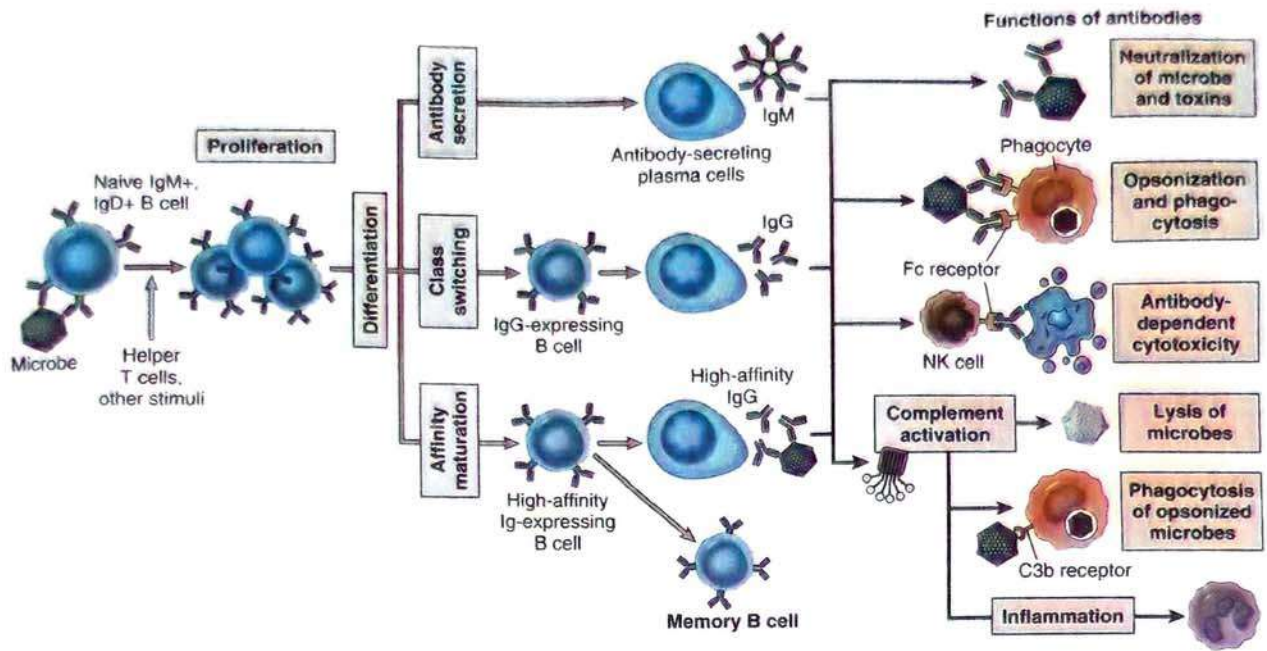
**ایمنی هومورال:** فعال شدن سلول‌های B و از بین بردن میکروب‌های خارج سلولی

هنگام فعال‌سازی، سلول‌های B تکثیر یافته و به پلاسما سل‌ها تمایز می‌یابند که این پلاسما سل‌ها، کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی با عملکردهای مختلف را ترشح می‌کنند (شکل ۵-۱۱). فعال‌سازی سلول‌های B دو مسیر اصلی دارد.

- مستقیماً از سلول T. اغلب آنتی‌ژن‌های لیپیدی و پلی‌ساکارییدی، چندین مشخصه آنتی‌ژنی (ای‌توپ‌ها) دارند

IL-13 مسیر فعال‌سازی آلترناتیو ماکروفاژها را القا می‌کند (این مسیر به ترمیم بافتی و فیبروز ارتباط دارد) (فصل ۳). ائوزینوفیل‌ها به پاتوژن‌های پوشیده از IgE (نظیر کرم‌های انگلی روده) متصل شده و آنها را می‌کشند. علت نامگذاری سلول‌های T<sub>H17</sub> آن است که مشخصه آنها تولید سیتوکاین IL-17 است. این سیتوکاین موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و در نتیجه تخریب برخی قارچ‌ها و باکتری‌های خارج سلولی می‌شود و با برخی بیماری‌های التهابی خاص ارتباط دارد.

لنفوسیت‌های T CD8+ فعال شده، به CTLها تمایز می‌یابند. CTLها، سلول‌هایی را که میکروب‌های سیتوپلاسمی دارند، می‌کشند و در نتیجه مخازن مخفی عفونت را از بین می‌برند. مکانیسم اصلی‌ای که CTLها به وسیله آن می‌کشند، سیستم پرفورین - گرانزیم است. پرفورین و گرانزیم، در گرانول‌های CTLها ذخیره شده است و هنگامی که CTLها با سلول‌های هدف خود درگیر می‌شوند (سلول‌هایی که پپتیدهای اتصال یافته به MHC کلاس I مناسب دارند)، به سرعت آزاد می‌شوند. پرفورین به غشای پلاسمایی سلول‌های هدف متصل شده و سبب پیشبرد ورود گرانزیم‌ها می‌شود. گرانزیم‌ها، پروتئازهایی هستند که به‌طور اختصاصی سبب شکست و در نتیجه فعال‌سازی کاسپازهای سلولی می‌شوند (فصل ۲) و این



شکل ۱۱-۵ ایمنی هومورال. لنفوسیت‌های B بکر آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و تحت اثر سلول‌های Th و سایر تحریک‌ها (که نشان داده نشده است)، فعال شده، تکثیر یافته و به پلاسما سل‌های مترشحه آنتی‌بادی‌های مختلف، تمایز می‌یابند. برخی از سلول‌های B فعال شده، دچار تغییر کلاس زنجیره سنگین و بلوغ تمایل می‌شوند و برخی نیز به سلول‌های خاطره تبدیل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های با کلاس‌های مختلف زنجیره سنگین (ایزوتایپ‌ها)، عملکردهای مختلفی را بروز می‌دهند (که در سمت راست نشان داده شده است). توجه داشته باشید که آنتی‌بادی‌های نمایش داده شده IgG اند (که با همکاری IgM کمپلمان را فعال می‌کنند) و عملکردهای تخصصی IgA (ایمنی مخاطی) و IgE (فعال‌سازی ماست سل‌ها و انورزوفیل‌ها) نشان داده نشده است.

پلاسما سل‌ها، آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کنند که اختصاصیت مشابه آنتی‌بادی‌های سطحی سلول (گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول B) دارند که در ابتدا آنتی‌ژن را شناسایی کرده است. لیپیدها و پلی‌ساکاریدها عمدتاً ترشح IgM را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، از طریق CD40L و عملکردهای با واسطه سیتوکاین سلول T کمک‌کننده، تولید کلاس‌های مختلفی از آنتی‌بادی را القا می‌کنند (IgE، IgG، IgA). تولید آنتی‌بادی‌هایی که عملکردهای مختلف ولی اختصاصیت یکسان دارند، متکی به تغییر کلاس زنجیره سنگین (ایزوتایپ) است. این امر موجب افزایش محدوده عملکرد آنتی‌بادی‌ها می‌شود. از عملکردهای مختص ایزوتایپ آنتی‌بادی‌ها، می‌توان به این موارد اشاره کرد: ایسونی‌زاسیون و انتقال جفتی IgG، ترشح IgA به مجاری مخاطی و اتصال IgE به ماست سل‌ها. سلول‌های T کمک‌کننده، همچنین سبب تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها با تمایل بالاتر به آنتی‌ژن می‌شوند. این فرآیند، بلوغ تمایل (affinity maturation) نام دارد. این فرآیند موجب بهبود پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود. برخی از سلول‌های B فعال شده، به

که قادرند به‌طور همزمان با چندین مولکول آنتی‌بادی، بر روی سلول‌های B تعامل کرده و اتصال متقاطع ایجاد کنند و موجب آغاز فرآیند فعال‌سازی سلول‌های B شوند.

- وابسته به سلول T. آنتی‌ژن‌های پروتئینی گلوبولی معمول، قادر نیستند به چندین گیرنده آنتی‌ژنی اتصال یابند و پاسخ کامل سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، به کمک سلول‌های T CD4+ نیاز دارد. سلول‌های B به صورت APC نیز عمل می‌کنند، بدین صورت که آنتی‌ژن‌های پروتئینی را می‌بلعند، تجزیه می‌کنند و پپتیدهای متصل شده به مولکول‌های MHC کلاس II را جهت شناسایی توسط سلول‌های T کمک‌کننده نمایش می‌دهند. سلول‌های T کمک‌کننده، CD40L را عرضه کرده و سیتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند، که با همکاری یکدیگر سلول‌های B را فعال می‌کنند.

برخی از دودمان‌های کلونی‌های توسعه یافته سلول B، به پلاسما سل‌های مترشحه آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. هر یک از

## خلاصه

### پاسخ ایمنی طبیعی: مروری بر سلول‌های ایمنی گیرنده‌ها و واسطه‌ها

- سیستم ایمنی ذاتی جهت شناسایی مولکول‌های موجود در انواع مختلف میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده، از چندین خانوادهٔ گیرنده [نظیر گیرنده‌های شبه‌زنگ (Toll)] استفاده می‌کند.
- لنفوسیت‌ها، واسطه‌های ایمنی اکتسابی‌اند و تنها سلول‌هایی‌اند که گیرنده‌های گوناگون و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها تولید می‌کنند.
- لنفوسیت‌های T (مشتق از تیموس) گیرنده‌های آنتی‌ژنی به نام گیرنده‌های سلول T (TCR) را بروز می‌دهند که اجزای پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی‌ای که توسط مولکول‌های MHC بر روی سلول‌های ارائه‌کنندهٔ آنتی‌ژن نمایش داده می‌شود را شناسایی می‌کنند.
- لنفوسیت‌های B (مشتق از مغز استخوان) آنتی‌بادی‌های متصل به غشا بیان می‌کنند که این آنتی‌بادی‌ها طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند. سلول‌های B برای تبدیل به پلاسما سل فعال می‌شوند. پلاسما سل‌ها آنتی‌بادی ترشح می‌کنند.
- سلول‌های کشنده طبیعی (NK) که به وسیله برخی میکروب‌ها عفونی شده‌اند، می‌کشند. همچنین NKها در از بین بردن سلول‌های استرس کشیده و آسیب‌دیده‌ای که قابل تعمیر نیستند نیز نقش دارند. سلول‌های NK، گیرنده‌های مهارای را بروز می‌دهند که مولکول‌های MHC‌ای که بر روی سلول‌های سالم بروز می‌یابند را شناسایی می‌کند، بنابراین سلول‌های NK، سلول‌های طبیعی را از بین نمی‌برند.
- سلول‌های ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن (APC) میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و به ارگان‌های لنفوئیدی منتقل می‌کنند و در آنجا این آنتی‌ژن‌ها را برای شناسایی توسط لنفوسیت‌ها، به نمایش می‌گذارند. اثرگذارترین APCها، DCها هستند که در اپیتلیوم اغلب بافت‌ها زندگی می‌کنند.
- سلول‌های ایمنی در قالب بافت‌های تولیدکنندهٔ لنفوسیت بالغ (ارگان‌های لنفاوی زایا، یعنی مغز استخوان و تیموس) و بافت‌های صادرکننده پاسخ ایمنی (ارگان‌های لنفاوی محیطی، شامل گره‌های لنفی،

فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند و مراکز زایا تشکیل می‌دهند که مکان‌های اصلی تغییر ایزوتایپ و بلوغ تمایل هستند. سلول‌های T کمک‌کننده‌ای که این فرآیندها را تحریک می‌کنند نیز مهاجرت می‌کنند و در مراکز زایا ساکن می‌شوند. به این سلول‌های T، سلول‌های T کمک‌کننده فولیکولی (Tfh) می‌گویند. ایمنی هومورال به چندین طریق با میکروب‌ها مبارزه می‌کند (شکل ۱۱-۵).

- آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل شده و اجازه نمی‌دهند که سلول‌ها را عفونی کنند و در نتیجه میکروب‌ها را خنثی کرده‌اند.
- آنتی‌بادی‌های IgG، میکروب‌ها را می‌پوشانند (اپسونیزاسیون) و آنها را به اهدافی برای فاگوسیتوز تبدیل می‌کنند. از همین روست که فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، گیرنده‌هایی برای دم Fc مولکول‌های IgG، بیان می‌کنند.
- IgA در بافت‌های مخاطی ترشح می‌شود و میکروب‌های مجاری گوارشی و تنفسی (و سایر بافت‌های مخاطی) را خنثی می‌کند.
- IgG به صورت فعال از جفت انتقال می‌یابد و تا زمانی که جنین (و بعدها نوزاد) به تکامل سیستم ایمنی برسد، او را محافظت می‌کند. این مکانیسم نوعی ایمنی غیرفعال است.
- IgE کرم‌های روده‌ای انگلی را می‌پوشاند و با همکاری ماست سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، موجب مرگ آنها می‌شود.

آنتی‌بادی‌های IgG در گردش، نیمه عمری در حدود ۳ هفته دارند که از نیمه عمر اغلب پروتئین‌های خونی بسیار بیشتر است. این طول عمر بالا، به علت مکانیسم خاص بازیافت IgG و کاهش کاتابولیسم آن است. برخی پلاسما سل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان مهاجرت کرده و در آنجا تا سال‌ها، مقادیر اندکی آنتی‌بادی تولید می‌کنند.

### کاهش پاسخ ایمنی و خاطرهٔ ایمنی

اکثر لنفوسیت‌های مؤثری که به وسیله یک عامل بیماری‌زای عفونی القا می‌شوند، پس از ریشه‌کنی عامل بیماری‌زا، توسط آپوپتوز از بین می‌روند و در نتیجه وضعیت ایمنی به سطح پایه‌ای خود برمی‌گردد. فعال شدن اولیه لنفوسیت‌ها، سلول‌های خاطره را تولید می‌کند که این سلول‌ها می‌توانند تا سال‌ها پس از عفونت زنده بمانند. سلول‌های خاطره بسیار اختصاصی آنتی‌ژن‌اند و هنگام مواجههٔ مجدد با آنتی‌ژن، بسیار سریع‌تر و مؤثرتر از سلول‌های بکر عمل می‌کنند. به همین دلیل است که این سلول‌ها هدف واکسیناسیون‌اند.

کلیات پایه‌ای و مختصری که درخصوص ایمنی ارائه شده، پایه را جهت فهم بیماری‌های ایمنی فراهم می‌کند، ما ابتدا پاسخ‌های ایمنی‌ای که موجب آسیب می‌شوند (واکنش‌های ازدیاد حساسیت) را بررسی می‌کنیم و سپس به بررسی اختلالاتی می‌پردازیم که در نتیجه عدم تحمل آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شود (اختلالات خودایمنی). سپس به نقایص سیستم ایمنی (بیماری‌های نقص ایمنی) می‌پردازیم. در انتها به مبحث آمیلوئیدوز که اغلب با ایمنی و التهاب ارتباط دارد نیز خواهیم پرداخت.

### بیماری‌های افزایش حساسیتی: مکانیسم‌های آسیب با واسطه ایمنی

پاسخ‌های ایمنی می‌توانند سبب آسیب بافتی و بیماری‌هایی شوند که بیماری‌های افزایش حساسیتی نامیده می‌شوند. این اصلاح از این عقیده ناشی می‌شود که بیمارانی که در برابر آنتی‌ژن واکنش نشان می‌دهند، نسبت به آن آنتی‌ژن «حساسی شده‌اند» و لذا واکنش‌های پاتولوژیک یا شدید، از تظاهرات «افزایش حساسیت» می‌باشند. به طور طبیعی دستگاه ایمنی به‌طور دقیق، وظیفه کنترل، تعادل و ریشه‌کنی ارگانیسم‌های عفونت‌زا را بدون آسیب جدی به بافت‌های میزان بر عهده دارد. با این حال، پاسخ‌های ایمنی ممکن است به طور نامناسب کنترل شوند و یا به بافت‌های میزان آسیب برسانند. در چنین شرایطی پاسخ طبیعی سودمند، علت بیماری است. در مباحث زیر، به شرح علل مکانیسم‌های بیماری‌های افزایش حساسیتی می‌پردازیم و سپس شرایط خاصی را که در آنها پاسخ ایمنی مسئول بیماری است، شرح می‌دهیم.

#### علل بیماری‌های افزایش حساسیتی

پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا بیماری‌های ایمنی ممکن است علیه انواع گوناگون آنتی‌ژن‌ها ایجاد شوند و یا به علت اختلالات زیر باشند.

- خودایمنی واکنش علیه آنتی‌ژن‌های خودی. به‌طور طبیعی، دستگاه ایمنی علیه آنتی‌ژن خودی واکنش نشان نمی‌دهد. که همه این پدیده تحمل خودی نام دارد و نشان می‌دهد که همه ما آنتی‌ژن‌های خودی را تحمیل می‌کنیم. گاهی تحمیل خودی شکست می‌خورد و این امر به واکنش علیه سلول‌های خودی و بافت‌ها می‌انجامد که خودایمنی نام دارد. بیماری که علت خودایمنی ایجاد می‌شوند، بیماری خود ایمنی نام دارند. بعداً در این فصل در مورد مکانیسم ایجاد تحمل خودی و خود ایمنی بحث خواهیم نمود.

طحال و بافت‌های لنفاوی مخاطی) سازمان یافته‌اند.

- واکنش اولیه به میکروب‌ها به وسیله سیستم ایمنی ذاتی واسطه‌گری می‌شود، چرا که این سیستم برای پاسخ به میکروب‌ها آماده است. اجزای سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای اپی‌تلیومی، فاگوسیت‌ها، سلول‌های NK و پروتئین‌های پلازما می‌باشند. پاسخ‌های ایمنی ذاتی، اغلب به صورت التهاب تظاهر می‌یابند. ایمنی ذاتی، برخلاف ایمنی اکتسابی، اختصاصیت آنتی‌ژنی یا خاطره ندارد.
- واکنش‌های دفاعی ایمنی اکتسابی به آرامی ایجاد می‌شود اما قوی‌تر و اختصاصی‌تر است.
- میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها، توسط DCها به دام افتاده و به گره‌های لنفاوی منتقل می‌شوند، در آنجا این آنتی‌ژن‌ها توسط لنفوسیت‌های بکر شناسایی می‌شوند. این لنفوسیت‌ها فعال شده و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های مؤثر و خاطره تمایز پیدا می‌کنند.
- ایمنی با واسطه سلول، پاسخ‌های سلول‌های T است که برای مبارزه با میکروب‌های مرتبط با سلول، طراحی شده است (به عنوان مثال میکروب‌های فاگوسیت شده و میکروب‌های موجود در سیتوپلاسم سلول‌های عفونی). ایمنی هومورال، توسط آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود و علیه میکروب‌های خارج سلولی مؤثر است.
- سلول‌های T کمک‌کننده CD4+، به سلول‌های B جهت تولید آنتی‌بادی کمک می‌کنند، ماکروفاژها را برای تخریب میکروب‌های بلعیده شده تحریک می‌کنند، فراخوانی لنفوسیت‌ها را تحریک می‌کنند و تمام پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی را تنظیم می‌کنند. عملکرد سلول‌های T CD4+، توسط پروتئین‌های ترشحی به نام سیتوکاین‌ها انجام می‌شود.
- سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+، سلول‌هایی را که آنتی‌ژن‌های به‌ظاهر بیگانه را در سیتوپلاسم خود بروز می‌دهند (نظیر سلول‌های توموری و آلوده به ویروس)، می‌کشند. این سلول‌ها همچنین می‌توانند سیتوکاین نیز ترشح کنند.
- آنتی‌بادی‌های ترشح شده از پلازما سل‌ها، میکروب‌ها را خنثی کرده و عفونت‌زایی آنها را بلوکه می‌کنند؛ همچنین سبب پیشبرد فاگوسیتوز و تخریب پاتوژن‌ها نیز می‌شوند. آنتی‌بادی همچنین به نوزادان ایمنی غیرفعال می‌بخشند.

آن مشکل است. بنابراین، بیماری‌های افزایش حساسیتی، مزمن، غالباً ناتوان‌کننده و از نظر درمانی بحث برانگیز هستند. از آنجا که التهاب به ویژه نوع مزمن آن، جزء اصلی بیماری‌های این اختلالات است، گاهی آنها را تحت عنوان بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی طبقه‌بندی می‌کنند.

### انواع بیماری‌های افزایش حساسیتی

واکنش‌های افزایش حساسیت به‌طور معمول براساس مکانیسم ایمنی اصلی مسئول آسیب به چهار زیر گروه تقسیم می‌شوند. سه مورد آنها به علت آسیب با واسطه آنتی‌بادی بوده، در حالی که مورد چهارم با واسطه سلول T است (جدول ۲-۵). دلیل انتخاب این روش طبقه‌بندی آن است که دانستن مکانیسم آسیب ایمنی غالباً وسیله خوبی برای پیش‌بینی تظاهرات بالینی است و می‌تواند به درمان نیز کمک کند. با این حال، این طبقه‌بندی بیماری‌های با واسطه ایمنی کامل نیست، چرا که واکنش‌های ایمنی متعددی ممکن است در یک بیماری وجود داشته باشند. انواع اصلی واکنش‌های افزایش حساسیت، به شرح زیر است:

- در افزایش حساسیت فوری (نوع I) که معمولاً آلرژی نامیده می‌شود، آسیب به واسطه‌ی سلول‌های  $T_H2$ ، آنتی‌بادی‌های  $IgE$  و ماست سل‌ها و سایر لکوسیت‌ها ایجاد می‌شود. ماست سل‌ها واسطه‌هایی را آزاد می‌کنند که بر روی عروق خونی و عضلات صاف مؤثرند؛ همچنین سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که سلول‌های التهابی را فراخوانده و فعال می‌کنند.
- اختلالات با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II) توسط آنتی‌بادی‌های  $IgG$  و  $IgM$  که به آنتی‌ژن‌های ثابت سطح سلول‌ها متصل می‌شوند، ایجاد می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها یا با القای فاگوسیتوز یا تجزیه سلول‌ها، آنها را از بین می‌برند یا با القای التهاب، منجر به آسیب بافتی می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها همچنین ممکن است با عملکرد سلول‌های تداخل ایجاد کرده، و بدون آسیب سلولی یا بافتی، ایجاد بیماری کنند.
- در اختلالات به واسطه مجموعه‌های ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)، آنتی‌بادی‌های  $IgG$  و  $IgM$  به آنتی‌ژن‌هایی که معمولاً در گردش خون اند متصل شده، و مجموعه‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را می‌سازند که در بسترهای عروقی رسوب کرده، و باعث القای التهاب می‌شوند. لکوسیت‌های فراخوانی شده (نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها)؛ رهاسازی آنزیم‌های لیزوزومی و تولید رادیکال‌های آزاد سمی، باعث آسیب بافتی می‌شوند.

- واکنش علیه میکروب‌ها. واکنش‌های مختلفی علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی ایجاد می‌شود که می‌تواند بیماری ایجاد کند. در برخی موارد، واکنش بیش‌ازحد رخ می‌دهد و یا آنتی‌ژن میکروبی به نامعمولی باقی می‌ماند. اگر آنتی‌بادی‌ها در برابر چنین آنتی‌ژن‌هایی ایجاد و به آن متصل شوند، می‌توانند به تولید کمپلکس ایمنی بیانجامد. این کمپلکس ایمنی در بافت‌ها انباشت شده و سبب التهاب می‌شود. مکانیسم گلوله‌ورولونفریت به دنبال عفونت استرپتوکوکی به همین شکل است (فصل ۱۴). پاسخ سلول‌های T در برابر میکروب‌های مقاوم می‌تواند منجر به افزایش التهاب شدید و گاهی تشکیل گرانولوم شود (فصل ۳). این امر علت آسیب بافتی در سل و سایر عفونت‌ها است. به ندرت ممکن است آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T واکنش‌دهنده با میکروب، با بافت‌های میزبان نیز واکنش متقاطع دهند و تصور می‌شود این واکنش‌ها، اساس بیماری روماتیسمی قلب را تشکیل دهند (فصل ۱۱). گاهی اوقات پاسخ ایمنی مسبب بیماری ممکن است کاملاً طبیعی باشد، اما در روند ریشه‌کن‌نمودن عفونت، بافت‌های میزبان آسیب ببیند. در هیپاتیت و پروسه، و پروسه‌ی که سلول‌ها را آلوده می‌کند سیتوپاتیک نیست اما به‌صورت بیگانه در دستگاه ایمنی شناسایی می‌شود. سیتوپاتیک نیست، اما به‌صورت بیگانه در دستگاه ایمنی شناسایی می‌شود. سلول‌های T سیتوتوکسیک، تلاش می‌کنند تا سلول‌های عفونی را از بین ببرند و این پاسخ ایمنی طبیعی به سلول‌های کبدی آسیب می‌رساند.
- واکنش در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی. اغلب افراد سالم واکنش شدیدی در برابر آنتی‌ژن‌های شایع محیطی نشان نمی‌دهند (نظیر گردوغبار، شوره‌های حیوانات یا مایت‌های خانگی) اما تقریباً ۲۰٪ مردم نسبت به این مواد «حساسیت یا آلرژی» دارند. آلرژی‌ها بیماری‌هایی هستند که به دنبال پاسخ ایمنی نامعمول علیه گروهی از آنتی‌ژن‌های غیر عفونی و بی‌ضرر ایجاد می‌شود که همه افراد با آنها در تماسند اما تنها عده‌ای به آن پاسخ می‌دهند.

در همه این شرایط، آسیب بافتی به علت مکانیسم‌های مشابهی که به‌طور طبیعی عفونت را تخفیف می‌دهند و شامل آنتی‌بادی‌ها، لنفوسیت‌های T اجرایی و سایر سلول‌های اجرایی هستند، ایجاد می‌شود. از آنجا که محرک چنین پاسخ‌های ایمنی و طبیعی به سختی از بین می‌رود (نظیر آنتی‌ژن‌های خودی، میکروب‌های ثابت یا آنتی‌ژن محیطی) و دستگاه ایمنی حلقه‌های بازخورد مثبت داخلی متعددی دارد (مکانیسم‌های تقویت)، با شروع پاسخ ایمنی پاتولوژیک، کنترل یا پایان دادن به

جدول ۵-۲ مکانیسم های واکنش های افزایش حساسیت

نوع	مکانیسم های ایمنی	ضایعه هیستوپاتولوژیک	اختلال پروتوتایپ
افزایش حساسیت فوری (نوع I)	تولید آنتی بادی IgE ← رها شدن فوری آمین های وازواکتیو و سایر واسطه ها از ماست سل ها؛ فراخوانی سلول های التهابی در ادامه فرایند	اتساع عروقی، خیز، انقباض عضله صاف، تولید موکوس آسیب بافتی، التهاب	انافیلاکسی؛ آلرژی؛ آسم برونشمال (انواع آتوپیک)
افزایش حساسیت با واسطه آنتی بادی (نوع II)	تولید IgM, IgG ← اتصال به آنتی ژن بر روی سلول یا بافت هدف ← فاگوسیتوز یا لیز سلول هدف به وسیله کمپلمان فعال شده یا گیرنده های Fc؛ فراخوانی لکوسیت ها	فاگوسیتوز و لیز سلول ها، التهاب، در برخی بیماری ها اختلال عملکرد بدون آسیب سلولی یا بافتی ایجاد می شود.	انمی همولیتیک خودایمنی؛ سندرم گودپاسچر
افزایش حساسیت با واسطه کمپلکس ایمنی (نوع III)	تجمع کمپلکس های آنتی ژن - آنتی بادی ← فعال شدن کمپلمان ← فراخوانی لکوسیت ها توسط محصولات کمپلمان و گیرنده های Fc ← رها شدن آنزیم ها و سایر مولکول های سمی	التهاب، واسکولیت نکروزان (نکروز فیبرینوئید)	لوپوس اریتماتو سیستمیک؛ برخی اشکال گلومرولونفریت؛ بیماری سرم؛ واکنش آرتوس
افزایش حساسیت با واسطه سلول (نوع IV)	لنفوسیت های T فعال شده (۱) رها شدن سیتوکین ها، التهاب و فعال شدن ماکروفاژ؛ (۲) سمیت سلولی با واسطه سلول T	انفیلتراسیون سلولی دور عروقی، خیز، تشکیل گرانولوم، تخریب سلول	درماتیت تماسی؛ اسکروز متعدد؛ دیابت نوع ۱؛ سل

- افزایش حساسیت با واسطه سلول (نوع IV) عمدتاً ناشی از پاسخ های ایمنی هستند که طی آنها لنفوسیت های زیرمجموعه  $T_H1$  و  $T_H17$  سایتوکین هایی تولید می کنند که التهاب را تحریک نموده و نوتروفیل ها و ماکروفاژها را فعال می کنند (این سلول ها سبب بروز آسیب بافتی می شوند). CTL های  $CD8+$  ممکن است با از بین بردن مستقیم سلول های میزبان نیز به ایجاد آسیب کمک کنند.

#### افزایش حساسیت فوری (نوع I)

افزایش حساسیت فوری، یک پاسخ بافتی است که به سرعت (نوعاً ظرف چند دقیقه) و به دنبال واکنش آلرژن با آنتی بادی IgE که قبلاً به سطح ماست سل ها متصل شده است، رخ می دهد. واکنش با ورود یک آنتی ژن که آلرژن نامیده می شود، شروع می شود. بسیاری از آلرژن ها، مواد محیطی هستند که بعضی افراد مستعد ایجاد پاسخ ایمنی علیه آنها می باشند. سلول های  $T_H2$  و IgE مسئول ایجاد تظاهرات بالینی و پاتولوژیک این واکنش، می باشند. واکنش افزایش حساسیت نوع I ممکن است به صورت یک واکنش موضعی که صرفاً آسیب دهنده است رخ دهد (مثل رینیت فصلی، یا تب یونجه)، یا شدیداً موجب ناتوانی فرد شود (آسم)، و یا حتی کشنده باشد (آنافیلاکسی).

#### توالی وقایع در واکنش افزایش حساسیت فوری

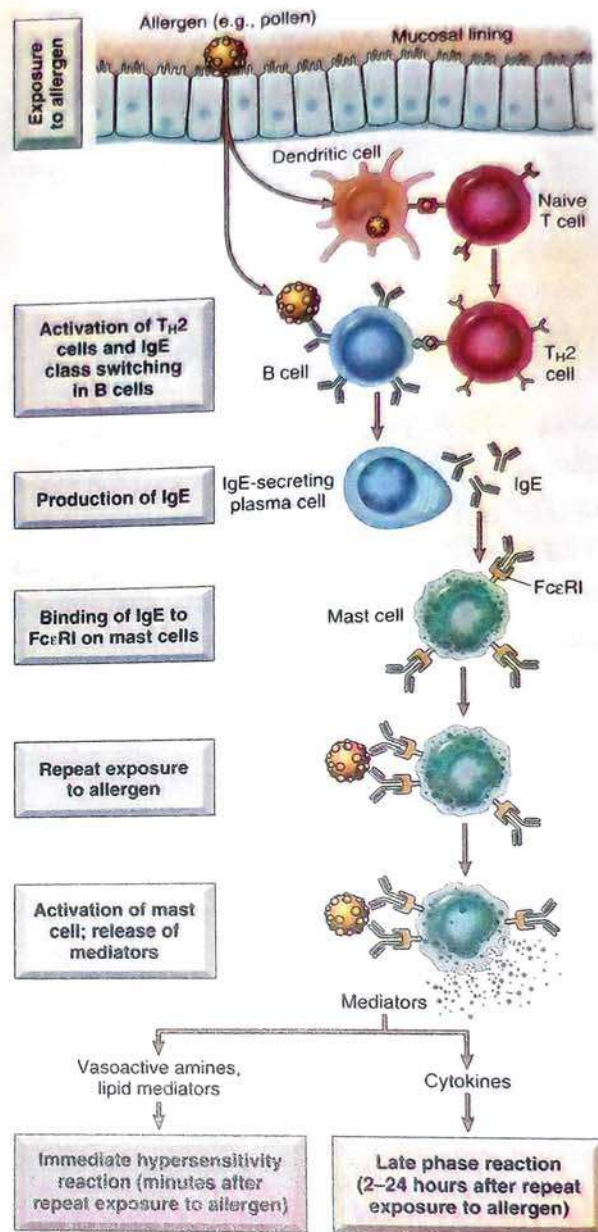
اغلب واکنش های افزایش حساسیتی توالی پاسخ های سلولی مشابهی را دنبال می کنند (شکل ۱۲-۵).

- فعالیت سلول های  $T_H2$  و تولید آنتی بادی IgE. آلرژن ها با استنشاق، بلع یا تزریق وارد بدن می شوند. عواملی که با پاسخ قوی  $T_H2$  به آلرژن ها در ارتباط اند شامل راه ورود، دوز، مزمن بودن تماس با آنتی ژن و آرایش ژنتیکی میزبان هستند. این که آیا مواد آلرژن هم خصوصیات ساختاری یا شیمیایی خاصی دارند که به آنها توانایی برانگیختن پاسخ  $TH2$  را می دهد یا نه، هنوز مشخص نیست. افزایش حساسیت فوری واکنش پروتوتایپ با واسطه  $T_H2$  است. سلول های  $T_H2$  که تحریک شده اند، سیتوکین های متعددی را ترشح می کنند و مسئول تقریباً همه واکنش های افزایش حساسیتی قوی هستند. IL-4 سلول های B اختصاصی برای آلرژن ها را تحریک می کند و تغییر زنجیره سنگین به IgE رخ داده و این ایزوتیپ ایمونوگلوبولینی ترشح می شود. IL-5 ائوزینوفیل های دخیل در واکنش را فعال می کند. IL-13 روی سلول های اپی تلیال عمل می کند و سبب ترشح موکوس می گردد. سلول های  $T_H2$  غالباً در پاسخ به کموکاین های موضعی به محل واکنش می روند. اثوتاکسین از جمله این کموکاین ها است که ائوزینوفیل ها را به همان محل می کشاند.

حساس شدن ماست سل‌ها به وسیله آنتی‌بادی  $IgE$ ، ماست سل‌ها از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و در بافت‌ها پراکنده‌اند. این سلول‌ها غالباً نزدیک عروق خونی و اعصاب و در نواحی زیر اپی‌تلیوم هستند. ماست سل‌ها گیرنده با تمایل بالا برای بخش  $Fc$  زنجیره سنگین  $\epsilon$  تولید می‌کنند که  $Fc\epsilon RI$  نام دارد. با وجود اینکه غلظت سرمی  $IgE$  بسیار اندک است ( $1-10 \mu g/mL$ )، تمایل گیرنده  $Fc\epsilon RI$  ماست سل‌ها بسیار بالاست و همیشه توسط  $IgE$  پر شده است. ماست سل‌های تحمل‌کننده آنتی‌بادی به ایجاد واکنش در صورت اتصال آنتی‌ژن خاصی به مولکول‌های آنتی‌بادی حساس هستند. بازوفیل‌ها، سلول‌هایی در گردش‌اند که شبیه ماست سل‌ها می‌باشند، و  $Fc\epsilon RI$  را نیز بروز می‌دهند، اما نقش آنها در اغلب واکنش‌های افزایش حساسیت فوری مشخص نشده است (زیرا این واکنش‌ها در بافت‌ها رخ می‌دهند نه در گردش خون). نوع سوم سلول‌های نمایش دهنده  $Fc\epsilon RI$  ائوزینوفیل‌ها هستند که غالباً در این واکنش‌ها حاضرند.

فعالیت ماست سل و آزادسازی میانجی‌ها. وقتی افرادی که به دلیل تماس با یک آلرژن به آن حساس شده‌اند، دوباره در تماس مجدد با آن قرار گیرند، آلرژن به مولکول‌های متعدد  $IgE$  اختصاصی روی ماست سل‌ها و معمولاً در نزدیکی محل ورود آلرژن اتصال می‌یابد. هنگامی که این مولکول‌های  $IgE$  اتصال متقاطع می‌یابند، یک سری پیام‌های بیوشیمیایی در ماست سل‌ها ایجاد می‌شوند. این پیام‌ها منجر به ترشح واسطه‌های گوناگون از ماست سل‌ها می‌شود. سه گروه از میانجی‌ها، مهم‌ترین انواع در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری گوناگون هستند:

- آمین‌های گشادکننده عروقی آزاد شده از ذخایر گرانولی. گرانول‌های ماست سل‌ها، حاوی هیستامین هستند که در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه پس از فعال شدن ترشح می‌شود. هیستامین سبب گشادی عروق، افزایش تراوایی عروقی، انقباض عضلات صاف و افزایش ترشح موکوس می‌شود. سایر واسطه‌هایی که فوراً آزاد می‌شوند شامل موارد زیر می‌باشند: عوامل کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، و نیز پروتئازهای خنثی (مثلاً تریپتاز<sup>۱</sup>)، که ممکن است بافت‌ها را تخریب کرده و همچنین کینین‌هایی را تولید کند و اجزای کمپلمان را بشکند تا عوامل التهابی و



شکل ۵-۱۲ توالی وقایع افزایش حساسیتی فوری (نوع ۱). واکنش‌های افزایش حساسیتی فوری با حضور یک آلرژن محرک پاسخ‌های  $T_H2$  و تولید  $IgE$  در افرادی که از نظر ژنتیکی حساس‌اند، آغاز می‌شود.  $IgE$  به گیرنده‌های  $Fc$  ( $Fc\epsilon RI$ ) سطح ماست سل‌ها متصل شده و در صورت تماس مجدد با آنتی‌ژن، این سلول‌ها میانجی‌هایی ترشح می‌کنند که مسئول تظاهرات پاتولوژیک افزایش حساسیت فوری هستند.

1- tryptase

تعریف شده است. گرایش افزایش یافته برای ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت را آتوپی می‌نامند. افراد آتوپیک معمولاً IgE سرم بالاتر و همچنین سلول‌های TH2 تولیدکننده IL-4 بیشتری دارند. سابقه خانوادگی مثبت در ۵۰٪ افراد آتوپیک یافت می‌شود. اساس استعداد خانوادگی آتوپی روشن نیست اما ژن‌هایی در استعداد به آسم و سایر آتوپی‌ها دخالت دارند؛ ژن‌هایی نظیر: ژن‌های کدکننده مولکول‌های HLA، سیتوکاین‌ها (آنهایی که پاسخ‌های TH2 را کنترل می‌کنند)، جزئی از FcεRI و ADAM33 (متالوپروتئینازی که در بازسازی (remodeling) بافتی راه‌های هوایی نقش دارد).

عوامل محیطی نیز در ایجاد بیماری‌های آلرژیک مهم‌اند، مواجهه با آلاینده‌های محیطی در جوامع صنعتی، بسیار شایع است و این مواجهه، عامل مستعدکننده مهمی برای آلرژی به شمار می‌رود. جالب است بدانید که سگ‌ها و گربه‌هایی که در محیط‌های انسانی زندگی می‌کنند نیز دچار آلرژی می‌شوند، در حالی که شامپانزه‌هایی که در حیات وحش زندگی می‌کنند، علی‌رغم مشابهت ژنتیکی بیشتر به انسان، دچار آلرژی نمی‌شوند. این مشاهده ساده می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که در ابتلا به آلرژی‌ها، عوامل محیطی مهم‌تر از ژنتیک می‌باشند. عفونت‌های ویروسی راه‌های هوایی، آغازگری (trigger) مهم برای آسم برونشی به شمار می‌روند (فصل ۱۳). عفونت‌های باکتریایی پوستی، قویاً با درماتیت آتوپیک همراهی دارند. برآورد می‌شود که جرعهٔ اولیهٔ ۳۰-۲۰٪ واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری، تحریکات غیرآنتی‌ژنی (نظیر دمای بسیار بالا یا بسیار پایین و ورزش) زده می‌شود و در نتیجه شامل سلول‌های TH2 یا IgE نمی‌شود. این باور وجود دارد که در این موارد، ماست سل‌ها به طرز غیرطبیعی، نسبت به فعال شدن توسط تحریکات غیرایمنی مختلف، حساس‌اند.

بروز بسیاری از بیماری‌های آلرژیک، در کشورهای درحال توسعه، در حال افزایش است و به نظر می‌رسد که این افزایش، با کاهش عفونت‌های اول زندگی، ارتباط دارد. این مشاهدات منجر به ارائهٔ تئوری به نام تئوری بهداشت شد. این تئوری می‌گوید که مواجهه با آنتی‌ژن‌های میکروبی در کودکی و حتی زمان پیش از تولد، موجب می‌شود که سیستم ایمنی به نحوی آموزش ببیند که از پاسخ‌های ایمنی بعدی علیه آنتی‌ژن‌های محیطی معمول، جلوگیری به عمل آید. بنابراین رعایت بهداشت زیاد در بچگی، سبب افزایش بروز آسم می‌شود. در حمایت از این ایده که مواجهه با آنتی‌ژن در اوایل زندگی، از ایجاد آلرژی در سال‌های بعد جلوگیری می‌کند، در یک مطالعه دیده شد که مواجهه دادن شیرخواران با بادام زمینی، موجب کاهش بروز آلرژی به بادام زمینی در سال‌های بعدی زندگی آنان شد.

کموکینک بیشتری تولید شوند (مثلاً CSa) (فصل ۳). این گرانول‌ها همچنین حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی (هپارین، کندروئیتین سولفات) هستند که به نظر می‌رسد نقش اصلی‌شان این است که نوعی ماتریکس ذخیره‌ای برای آمین‌ها هستند.

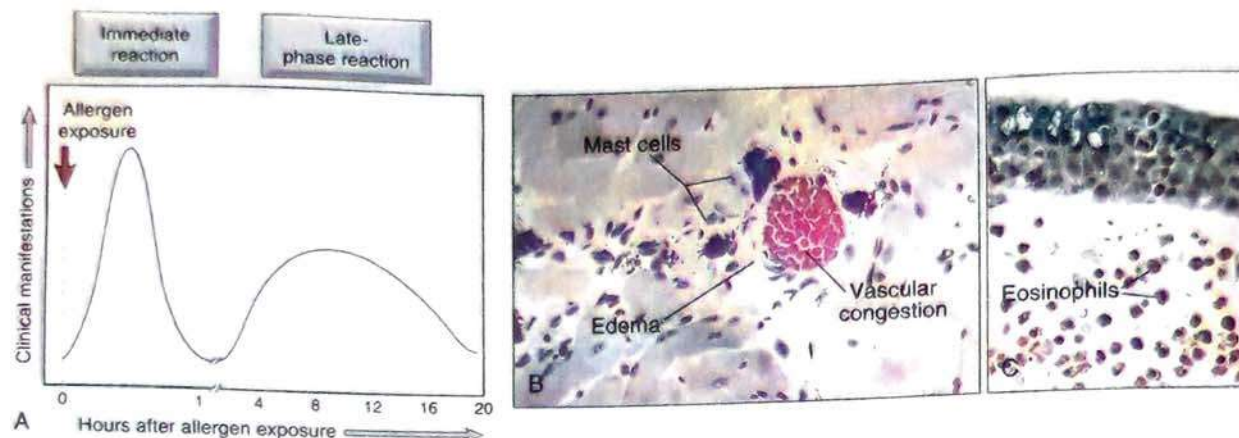
• واسطه‌های لیپیدی تازه ساخته شده. ماست سل‌ها، پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را به روش مشابه سایر لکوسیت‌ها تولید و ترشح می‌کنند (فصل ۳). این میانجی‌های لیپیدی اعمال متعددی دارند که در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری دارای اهمیت است. پروستاگلاندین D2 (PGD2)، فراوان‌ترین میانجی است که در مسیر سیکلواکسیژناز در ماست سل‌ها ایجاد می‌شود. این امر سبب برونکواسپاسم و افزایش ترشح موکوس می‌شود. لکوترین D4 و C4 (LTC4، LTD4) قوی‌ترین محرک‌ها و تنگ‌کننده‌های عروقی هستند. از دیدگاه مولکولی این عوامل در افزایش نفوذپذیری عروقی و انقباض عضلات صاف برونش‌ها، چندین هزار بار قوی‌تر از هیستامین هستند. LTB4 برای نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و مونوسیت‌ها از خاصیت کموکاتیک بالایی برخوردار است.

• سیتوکین‌ها. فعال شدن ماست سل‌ها به ساخت و ترشح سیتوکین‌های متعددی می‌انجامد که برای واکنش مرحله دیررس اهمیت دارند. TNF و کموکین‌ها از دسته سیتوکین‌ها هستند که لکوسیت‌ها را فعال نموده (فصل ۳) و IL-4 و IL-5 که واکنش ایمنی آغاز شده با TH2 را تقویت می‌کنند را تحریک می‌کند.

مشخصاً واکنش‌های افزایش حساسیت فوری، برای انسان ناراحتی و بیماری ایجاد نمی‌کنند. پاسخ TH2، نقش مهمی را در محافظت علیه عفونت‌های انگلی ایفا می‌کند. آنتی‌بادی‌های IgE کرم‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند، تا توسط ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها از بین بروند. ماست سل‌ها همچنین در دفاع علیه عفونت‌های باکتریایی نیز دخیل‌اند. همچنین ماست سل‌ها می‌توانند با رهاسازی پروتئازهای گرانولی‌ای که سموم را کاهش می‌دهند، در برابر برخی از مارهای سمی هم محافظت ایجاد کنند. این که چرا چنین پاسخ‌های مفیدی، توسط آنتی‌ژن‌های بی‌آزار محیطی به شکل نامناسبی فعال شده و منجر به بروز آلرژی می‌شود، هنوز مشخص نیست.

### ایجاد آلرژی

مستعد بودن به پاسخ‌های ازدیاد حساسیت فوری، به لحاظ ژنتیکی



شکل ۵-۱۳ مراحل واکنش‌های افزایش حساسیت فوری. (A) کینتیک واکنش‌های فوری و دیررس. واکنش عروقی فوری عضله صاف به آلرژن‌ها در عرض چند دقیقه پس از تماس ایجاد می‌شود (تماس با آلرژن در افراد قبلاً احساس شده) و واکنش مرحله دیررس در عرض ۲ تا ۲۴ ساعت رخ می‌دهد. واکنش فوری (B) با اتساع عروقی، احتقان، خیز و واکنش مرحله دیررس مشخص می‌شود. (C) با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل، نوتروفیل و سلول‌های T مشخص می‌گردد.

### تظاهرات بالینی و پاتولوژیک

به طور معمول، واکنش‌های که توسط IgE تحریک می‌شوند، دو مرحله مشخص و مجزا دارند (شکل ۵-۱۳). (۱) پاسخ فوری که توسط محتویات گرانول‌های ماست سل‌ها و واسطه لیپیدی تحریک می‌شود، و در آن عروق گشاد شده و مایع از آن‌ها نشت می‌کند و عضلات صاف منقبض می‌شوند. این پاسخ معمولاً بین ۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تماس با آلرژن شروع شده، و تا ۶۰ دقیقه فروکش می‌کند؛ و (۲) یک واکنش فاز تأخیری ثانویه که عمدتاً توسط سیتوکین‌ها تحریک می‌شود؛ معمولاً ۲ تا ۸ ساعت بعد شروع شده و ممکن است چندین روز طول بکشد. در این واکنش، التهاب و تخریب بافتی (مثلاً تخریب سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی) اتفاق می‌افتد. سلول‌های التهابی غالب در واکنش فاز تأخیری، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها (خصوصاً سلول‌های  $T_H2$ ) هستند، کموکین‌های مختلفی نوتروفیل‌ها را فرا می‌خوانند؛ نقش نوتروفیل‌ها در التهاب، در فصل ۳ شرح داده شد. ائوتاکسین‌ها<sup>۱</sup> و سایر کموکین‌های آزاد شده از اپی‌تلیوم، ائوزینوفیل‌ها را فرا خوانند، این سلول‌ها آثار مهمی در تخریب بافتی در پاسخ فاز تأخیری دارند. ائوزینوفیل‌ها، پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیلی را تولید می‌کنند، که برای سلول‌های اپی‌تلیال سمی هستند. همچنین ائوزینوفیل‌ها،  $LTC_4$  و عامل فعال‌کننده پلاکتی را ترشح می‌کنند که القاکننده التهاب‌اند. سلول‌های  $T_H2$  سیتوکین‌هایی را تولید می‌کنند که فعالیت‌های مختلفی دارند که پیش‌تر توضیح داده شد. - این لکوسیت‌های فراخوانی شده می‌تواند پاسخ‌های التهابی را

جدول ۳-۵ مثال‌هایی از اختلالاتی که به وسیلهٔ ازدیاد حساسیت فوری ایجاد می‌شوند

تظاهرات بالینی و پاتولوژیک	بسترده بالینی
کاهش فشارخون (شوگ) به علت گشاد شدن عروق؛ انسداد راه‌های هوایی به علت ادم حنجره غذا ایجاد شود	آنافیلاکسی (می‌تواند توسط داروها، نیش زنبور و
انسداد راه‌های هوایی به علت افزایش فعالیت ماهیچه‌های صاف برونشی؛ التهاب و آسیب بافتی به علت واکنش فاز تأخیری	آسم برونشی
افزایش ترشح موکوس، التهاب راه‌های هوایی فوقانی و سینوس‌ها	رینیت آلرژیک، سینوزیت (تب یونجه)
افزایش پرستالتیسم به علت انقباض ماهیچه‌های روده‌ای که به تهوع و اسهال منجر می‌شود	آلرژی‌های غذایی

## افزایش حساسیت وابسته به آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)

افزایش حساسیت نوع II با واسطه آنتی‌بادی‌هایی انجام می‌شود که بر ضد آنتی‌ژن‌های هدف موجود بر سطح سلول‌ها یا سایر اجزاء باقی به وجود آمده‌اند. این آنتی‌ژن‌ها ممکن است مولکول‌های طبیعی و ذاتی غشاء سلول یا ماتریکس خارج سلولی باشند، و یا آنتی‌ژن‌های خارجی جذب شده باشند (مثلاً یک متابولیت دارویی). این واکنش‌ها، عامل ایجاد بسیاری از بیماری‌های مهم هستند (جدول ۴-۵).

### مکانیسم بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌ها با هدف قرار دادن سلول‌ها به منظور فاگوسیتوز، فعال کردن دستگاه کمپلمان و یا دخالت در عملکردهای سلولی طبیعی سبب ایجاد بیماری می‌شوند (شکل ۱۴-۵). آنتی‌بادی‌های مسئول، نوعاً از دسته آنتی‌بادی‌های با تمایل بالا هستند که قادر به فعال کردن کمپلمان و اتصال گیرنده‌های Fc فاگوسیتها هستند.

- اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. سلول‌های در گردش نظیر اریتروسیت‌ها یا پلاکت‌ها هنگامی که با آنتی‌بادی‌های خودی پوشیده شوند (اپسونیزاسیون)، با یا بدون وجود پروتئین‌های کمپلمان، هدف فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها قرار می‌گیرند (شکل ۱۴A-۵). این فاگوسیت‌ها، گیرنده‌هایی را برای بخش Fc آنتی‌بادی IgG و شکست محصولات حاصل از شکست پروتئین کمپلمان C<sub>3</sub> بروز می‌دهند. این گیرنده‌ها به ذرات اپسونیزه شده متصل و بلعیده می‌شوند. سلول‌های اپسونیزه شده معمولاً در طحال از بین می‌روند و این امر دلیل سودمندی اسپلنکتومی در برخی بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی را نشان می‌دهد.

تخریب سلولی با واسطه آنتی‌بادی و فاگوسیتوز، در شرایط بالینی زیر رخ می‌دهند: (۱) واکنش‌های پیوند، که در آن سلول‌های دهنده ناسازگار، با آنتی‌بادی‌های تولید شده در بدن میزبان واکنش می‌دهند (فصل ۱۲)؛ (۲) بیماری

رخ دهد، بیمار به سمت کلاپس عروق و مرگ در عرض چند دقیقه پیش برود. واکنش‌های موضعی عموماً هنگامی رخ می‌دهند که آنتی‌ژن، به جایگاه خاصی محدود شود، مثلاً پوست (به دنبال تماس)، لوله گوارش (به دنبال بلع)، یا ریه (به دنبال استنشاق). درماتیت آترویک، آلرژی‌های غذایی، تب یونجه، و انواع خاصی از آسم، نمونه‌هایی از واکنش‌های آلرژیک موضعی هستند. با این حال، بلع یا استنشاق آلرژن‌ها، می‌تواند واکنش‌های سیستمیک را برانگیزاند.

## خلاصه

### افزایش حساسیت فوری (نوع I)

- واکنش‌های آلرژیک یا آلرژی نیز نامیده می‌شوند.
- توسط آنتی‌ژن‌های محیطی (آلرژن‌ها) القا می‌شود و پاسخ‌های قوی T<sub>H</sub>2 و تولید IgE را در افراد مستعد از نظر ژنتیکی تحریک می‌کند.
- IgE، ماست‌سل‌ها را با اتصال به گیرنده‌های FcεR1 می‌پوشاند و تماس مجدد با آلرژن، به اتصال متقاطع IgE و FcεR1، فعالیت ماست‌سل‌ها و آزاد شدن میانجی‌ها می‌انجامد.
- میانجی‌های اصلی، هیستامین، پروتازها و سایر محتویات گرانولی، پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و سیتوکین‌ها هستند.
- میانجی‌ها، مسئول واکنش‌های عروقی فوری و واکنش‌های عضله صاف و واکنش مرحله دیررس (التهاب) هستند.
- تظاهرات ایمنی ممکن است موضعی یا سیستمیک باشند و از رینیت آزاردهنده مختصر تا آنافیلاکسی کشنده، متغیر باشند.

جدول ۴-۵ مثال‌های بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)

بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم بیماری	تظاهرات بالینی پاتولوژیک
کم‌خونی همولیتیک خودایمن	پروتئین‌های غشایی گلبول قرمز	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز اریتروسیت‌ها	همولیز، کم‌خونی
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشای پلاکت (اینتگرین gpIIb/IIIa)	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خونریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های اتصالات بین سلولی سلول‌های اپیدرم (دسموگلین‌ها) <sup>۱</sup>	فعالیت با واسطه آنتی‌بادی پروتازها، گسستن پیوندهای بین سلولی	وزیکول‌های پوستی (بول)
واسکولیت با واسطه ANCA	پروتئین‌های گرانول نوتروفیل که تصور می‌شود از نوتروفیل‌های فعال شده ترشح شده‌اند	تخلیه نوتروفیل‌ها و التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین غشای پایه گلوبول‌های کلیه و حبابچه‌های ریوی	التهاب با واسطه کمپلمان و گیرنده Fc	نفريت، خونریزی ریوی
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن غشای سلولی استرپتوکوک‌ها، آنتی‌بادی با آنتی‌ژن میوکارد واکنش متقاطع می‌دهد	التهاب، فعالیت ماکروفاژ	میوکاردیت، آرتریت
میاستنی گراویس	گیرنده استیل کولین	آنتی‌بادی اتصال استیل کولین را مهار می‌کند، گیرنده‌ها تنظیم کاهشی	ضعف عضلانی، فلج
بیماری گریوز (پرکاری تیروئید)	گیرنده TSH	تحریک گیرنده‌های TSH با واسطه پرکاری تیروئید آنتی‌بادی	پرکاری تیروئید
کم‌خونی وخیم	عامل داخلی سلول‌های پاریتال معده	خنثی‌سازی عامل داخلی، کاهش جذب ویتامین B12	اریتروپوئز غیرطبیعی، کم‌خونی

را شناسایی می‌کند، فعال گردند. التهاب با واسطه آنتی‌بادی، مسبب ایجاد آسیب بافتی در بعضی انواع گلوبروپونفریت، رد پیوند عروقی در پیوند اعضا، و سایر اختلالات، می‌باشد.

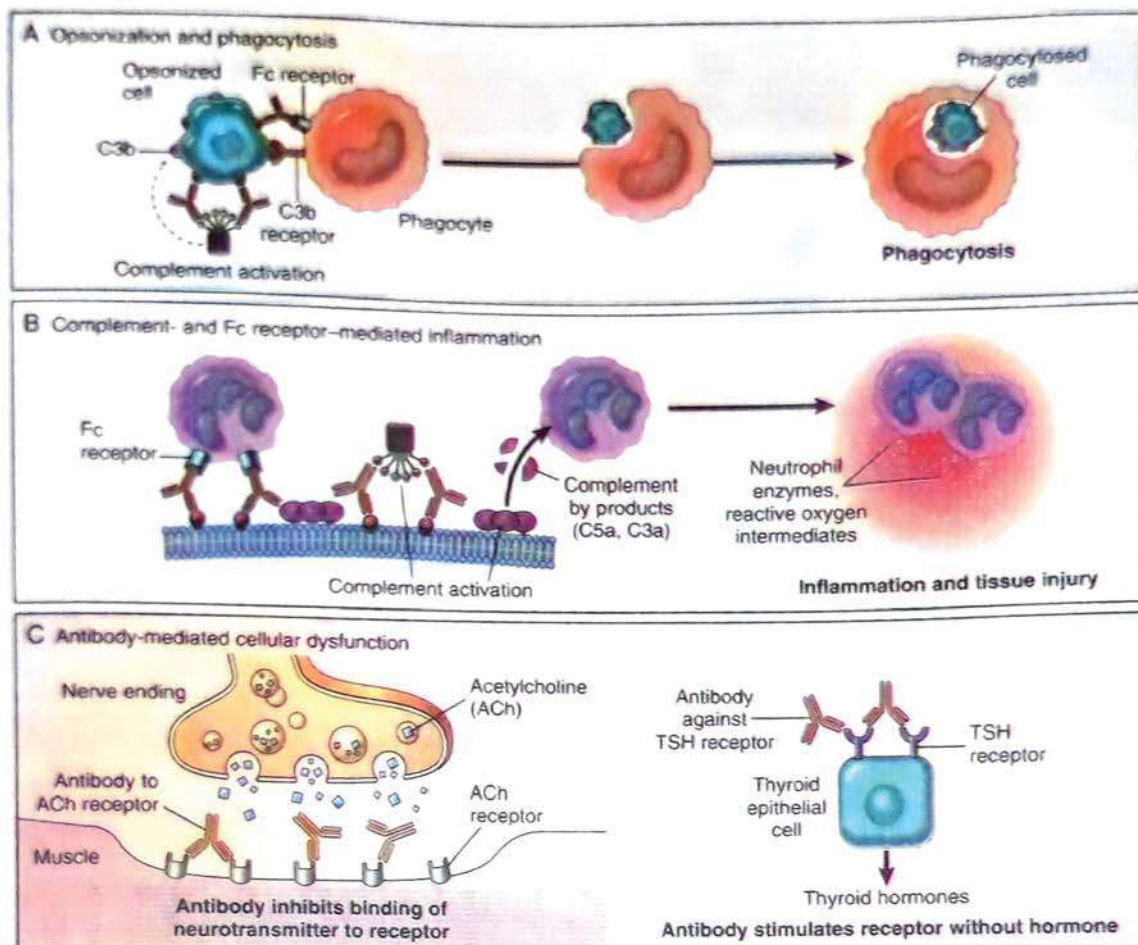
• اختلال عملکرد سلولی با واسطه آنتی‌بادی. در برخی موارد، آنتی‌بادی‌های علیه گیرنده‌های سطح سلول، آسیب‌دیده و یا عملکرد سلولی را بدون ایجاد آسیب سلولی یا التهاب نامنظم می‌کنند (شکل ۱۴-۵) در میاستنی گراویس، آنتی‌بادی‌های علیه گیرنده استیل کولین، در صفحات انتهایی حرکتی<sup>۲</sup> عضلات اسکلتی انتقال عصبی عضلانی را مهار می‌کنند و منجر به ضعف عضلانی می‌شوند. همچنین آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سبب تحریک نامناسب عملکرد سلولی شوند. در بیماری گریوز، آنتی‌بادی‌ها علیه گیرنده هورمون محرک تیروئید، سبب تحریک سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید جهت ترشح هورمون‌های تیروئیدی می‌شوند که به هیپر تیروئیدیسم می‌انجامد. آنتی‌بادی‌ها علیه هورمون‌ها و

همولیتیک نوزاد (اریتروبلاستوز جنینی)، که در آن آنتی‌بادی‌های IgG علیه گلبول‌های قرمز جنین ساخته شده در مادر، از جفت عبور کرده و گلبول‌های قرمز جنین را تخریب می‌کنند (فصل ۷)؛ (۳) ترومبوسیتوپنی، اگرانولوسیتوز و آنمی همولیتیک خودایمنی، که در آنها اشخاص علیه سلول‌های خونی خودشان، آنتی‌بادی می‌سازند (فصل ۱۲)؛ (۴) واکنش‌های دارویی خاص، که در آنها یک دارو به پروتئین‌های خاص از غشای پلاسمایی گلبول‌های قرمز متصل شده، و آنتی‌بادی‌هایی علیه مجموعه دارو - پروتئین تولید می‌شود.

• التهاب. آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی متصل شده و دستگاه کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند (شکل ۱۴B-۵) محصولات فعالیت کمپلمان اعمال مختلفی دارند (شکل ۱۱-۳، فصل ۳ را ببینید)؛ به‌طور مثال آنها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها را به کار می‌اندازند و سبب التهاب در بافت‌ها می‌شوند. لوکوسیت‌ها همچنین ممکن است با استفاده از گیرنده Fc که آنتی‌بادی‌های متصل شده

1- desmogleins

2- motor end plates



شکل ۵-۱۴ مکانیسم‌های آسیب با واسطه آنتی‌بادی. (A) اپسونیزاسیون سلول‌ها توسط آنتی‌بادی‌ها و اجزای کمپلمان و بلع سلول‌های اپسونیزه توسط فاگوسیت‌ها (B) التهاب توسط آنتی‌بادی‌های متصل‌شونده به گیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها و محصولات تجزیه‌ای کمپلمان (C) آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده عملکرد طبیعی گیرنده‌ها را مختل می‌کنند. در چنین مواردی، آنتی‌بادی علیه گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH)، سلول‌های تیروئیدی را در بیماری گریوز فعال می‌کند و آنتی‌بادی علیه گیرنده استیل کولین (ACh)، انتقال پیام عصبی عضلانی را در میاستنی گراویس مختل می‌کند.

عفونی تولید شده)، یا داخلی (در صورتی که شخص، علیه آنتی‌ژن‌های خودش آنتی‌بادی تولید کند - خودایمنی) باشند. مثال‌هایی از بیماری‌های با واسطه مجموعه ایمنی، آنتی‌ژن‌های درگیر در آنها، در جدول ۵-۵ آمده‌اند. بیماری‌های با واسطه مجموعه ایمنی گرایش به بروز سیستمیک دارند، اما اغلب کلیه‌ها (گلوMERولونفریت)، مفاصل (آرتریت)، و عروق خونی کوچک (واسکولیت) را درگیر می‌کنند؛ تمام این موارد، محل‌های شایع رسوب مجموعه‌های ایمنی هستند.

#### بیماری‌های سیستمیک ناشی از مجموعه‌های ایمنی

بیماری حاد سرم یک نمونه بارز از یک بیماری سیستمیک با واسطه مجموعه ایمنی است؛ در گذشته، این بیماری یک عارضه شایع به دنبال تزریق مقادیر زیاد سرم بیگانه به شخص بود

سایر پروتئین‌های ضروری می‌توانند سبب مهار یا خنثی نمودن عملکرد این مولکول‌ها شده و اختلال عملکردی به وجود می‌آورند.

#### افزایش حساسیت با میانجی‌گری کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)

کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (ایمنی) در گردش می‌توانند در عروق خونی رسوب کنند و منجر به فعال شدن کمپلمان و التهاب حاد گردند. در بسیاری از مواقع، این مجموعه‌ها در محل‌هایی که آنتی‌ژن از قبل در آن جا کاشته شده تشکیل می‌شوند (این مجموعه‌ها، مجموعه‌های ایمنی درجا نامیده می‌شوند). آنتی‌ژن‌های تشکیل‌دهنده مجموعه‌های ایمنی می‌توانند خارج (مثل یک پروتئین بیگانه که تزریق شده یا توسط یک میکروب

بیماری	آنتی‌ژن دخیل	تظاهرات بالینی پاتولوژیک
لوپوس سیستمیک آریتما تو	آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (در گردش یا کاشته شده در کلیه)	نفریت، ضایعات پوستی، آرتریت، غیره
گلوMERULONFRIT پس از عفونت استرپتوکوکی	آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی استرپتوکوک، ممکن است در غشای پایه «گلوMEROL» کاشته شوند	نفریت
پلی آرتریت گرهی	آنتی‌ژن و بروس هپاتیت B در برخی موارد	واسکولیت سیستمیک
آرتریت واکنشی	آنتی‌ژن‌های باکتریایی (یرسینیا)	آرتریت حاد
بیماری سرم	پروتئین‌های مختلف از جمله پروتئین بیگانه سرم (گلوبولین ضد تیموسی اسب)	آرتریت، واسکولیت، نفریت
واکنش آرتوس (تجربی)	پروتئین‌های بیگانه مختلف	واسکولیت جلدی

ایمنی، معمولاً گلوMEROL‌ها و مفاصل را درگیر می‌کنند.

التهاب و آسیب بافتی. مجموعه‌های ایمنی هنگامی که در بافت‌ها رسوب کنند، از طریق فعال‌سازی کمپلمان‌ها و اتصال به گیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها، یک پاسخ التهابی حاد را آغاز می‌کنند. معمولاً آنتی‌بادی‌ها از نوع IgG یا IgM هستند. رسوب پروتئین‌های کمپلمان را می‌توان در محل آسیب دید. مصرف اجزای کمپلمان در طی مرحله فعال بیماری منجر به کاهش سطوح سرمی C3 می‌شود، که می‌توان از آن به عنوان نشانه‌ای برای فعالیت بیماری استفاده کرد. در طی این مرحله (حدود ۱۰ روز پس از ورود آنتی‌ژن)، تظاهرات ایمنی مثل تب، کمتر، درد مفصلی (آرترالژی)، بزرگی غدد لنفاوی و پروتئینوری بروز پیدا می‌کند. مجموعه‌های ایمنی هر جایی که رسوب کنند، آسیب بافتی ایجاد شده، مشابه است. ضایعه التهابی ایجاد شده بسته به محل و نوع آن اسامی مختلفی خواهد داشت: در عروق خونی: واسکولیت، در گلوMEROL‌های کلیه: گلوMERULONFRIT، در مفصل: آرتریت، و غیره.

### ریخت‌شناسی

تظاهر ریخت‌شناسی اصلی آسیب با واسطه مجموعه ایمنی، واسکولیت حاد، همراه با نکروز فیبرینوئید در جدار رگ و انفیلتراسیون شدید نوتروفیلی (شکل ۱۲-۳، فصل ۳) می‌باشد. هنگامی که این مجموعه‌ها در کلیه رسوب کنند، می‌توان آنها را در بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به صورت رسوب‌های گرانولار ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان، و در بررسی با میکروسکوپ الکترونی به صورت رسوب‌های غنی از الکترون در طول غشای پایه گلوMEROLی، مشاهده کرد (شکل ۲۴-۵ را ببینید).

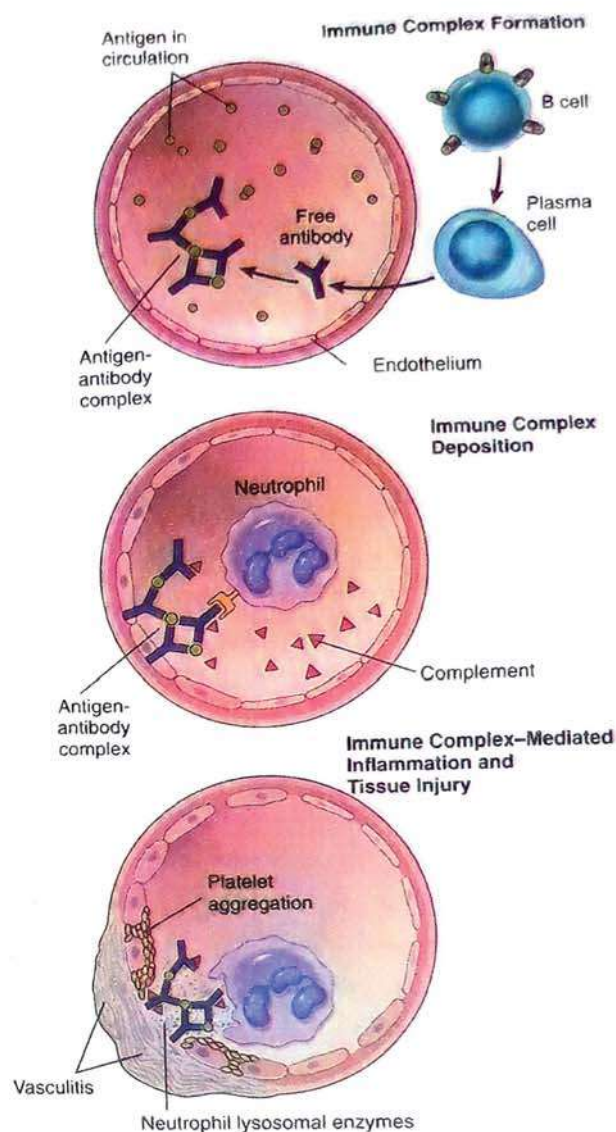
مثلاً سرم حاصل از اسب‌های ایمن، که برای ایمنی‌زایی در برابر دیفتری استفاده می‌شد، و در عصر جدید، این بیماری ناشایع بوده، و در افرادی رخ می‌دهد که از اشخاص یا گونه‌های دیگر آنتی‌بادی دریافت می‌کنند، مثل آنتی‌تیموسیت گلوبین اسب یا خرگوش که برای کاهش سلول‌های T دریافت‌کنندگان پیوند اعضا استفاده می‌شوند. به هر حال، این بیماری مدلی آموزنده برای یادگیری درباره بیماری‌های با واسطه مجموعه ایمنی بود. نوع بیماری‌زایی بیماری‌های سیستمیک با واسطه مجموعه ایمنی را می‌توان در سه گروه طبقه‌بندی کرد (شکل ۱۵-۵).

تشکیل مجموعه‌های ایمنی. مواجهه با یک آنتی‌ژن پروتئینی، یک پاسخ ایمنی را تحریک می‌کند که منجر به تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شود. تولید آنتی‌بادی‌ها معمولاً یک هفته پس از ورود پروتئین مذکور به بدن، صورت می‌گیرد. این آنتی‌بادی‌ها به خون ترشح شده، و در آن‌جا با آنتی‌ژن‌هایی که هنوز در گردش هستند واکنش داده، و مجموعه‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را می‌سازند.

رسوب مجموعه‌های ایمنی. در مرحله بعدی، مجموعه‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در گردش در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند: عوامل تعیین‌کننده این که آیا مجموعه‌های ایمنی در بافت‌ها رسوب کرده و بیماری ایجاد کنند یا خیر کاملاً شناخته شده نیست، اما به نظر می‌رسد تأثیر اصلی مربوط به خصوصیات مجموعه‌ها، و تغییرات موضعی عروق مربوط است. به‌طور کلی، مجموعه‌های با اندازه متوسط که هنگام تشکیل‌شان، آنتی‌ژن خیلی کوچک هستند، بیشترین میزان آسیب‌رسانی را دارند. اعضای که در آنها خون با فشار زیادی فیلتر می‌شود تا سایر مایعات را تشکیل دهد (مثل ادرار و مایع سینوویال) محل‌هایی هستند که مجموعه‌های ایمنی تعلیق شده و رسوب می‌کنند؛ بنابراین بیماری‌های با واسطه مجموعه‌های

است. گلوومرولونفویت غشایی و بسیاری از واسکولیت‌ها در این گروه قرار می‌گیرند.

**بیماری موضعی ناشی از کمپلکس ایمنی (واکنش آرتوس)**  
نمونه‌ای از بیماری‌های موضعی ناشی از کمپلکس ایمنی، واکنش آرتوس<sup>۱</sup> است که آن را می‌توان به صورت یک منطقه نکروز بافتی که در اثر واسکولیت حاد ناشی از کمپلکس ایمنی ایجاد می‌شود، تعریف کرد. این واکنش را می‌توان به‌طور تجربی از طریق تزریق یک آنتی‌ژن به درون پوست حیوانی که قبلاً ایمن شده ایجاد نمود همچنان که آنتی‌ژن، در محل‌های تزریق، در دیواره عروق منتشر می‌شود، مجموعه‌های ایمنی تشکیل می‌شوند، و واکنش التهابی و تظاهرات بافت‌شناسی مشابه با بیماری سیستمیک با واسطه مجموعه ایمنی را ایجاد می‌کنند. ضایعات آرتوس طی چند ساعت تکامل یافته و ۴ تا ۱۰ ساعت پس از تزریق به اوج خود می‌رسد، در این هنگام در محل تزریق ادم قابل مشاهده همراه با خونریزی شدیدی رخ می‌دهد که گاه با ایجاد زخم همراه است.



شکل ۱۵-۵ بیماری مجموعه ایمنی: سه مرحله متوالی موجود در لقاء بیماری‌های سیستمیک و بسته به مجموعه ایمنی (افزایش حساسیت نوع III).

در بیماری سرم حاد که توسط القای دوز بالایی از آنتی‌ژن‌ها به صورت یک جا شروع می‌شود، ضایعات ایجاد شده، با اثر فاگوسیتوز و کاهش مجموعه‌های ایمنی، بر طرف می‌شوند. یک نوع از بیماری سرم مزمن، در اثر تماس مکرر یا طول کشیده با یک آنتی‌ژن به وجود می‌آیند. این اتفاق، در بسیاری از بیماری‌ها مثل SLE رخ می‌دهد - در SLE پاسخ مداوم آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌ها وجود دارد. در بسیاری بیماری‌ها، خصوصیات ریخت‌شناسی و سایر یافته‌ها، نشان‌دهنده‌های رسوب مجموعه‌های ایمنی هستند، اما آنتی‌ژن محرکشان نا شناخته

## خلاصه

### بیماری‌زایی بیماری‌های ایجاد شده توسط آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی

- آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سلول‌ها را با یا بدون پروتئین‌های کمپلمان پوشانند (اپسونیزه کنند) و این سلول‌ها را هدف فاگوسیتوز توسط فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها) قرار دهند. این سلول‌ها سپس گیرنده‌هایی را برای انتهای Fc ایمونوگلوبولین IgG و پروتئین‌های کمپلمان بروز می‌دهند که نتیجه آن از بین بردن سلول‌های اپسونیزه است.
- آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌ها و عروق خونی انباشت شده و واکنش التهابی حادی را با فعال کردن کمپلمان، آزاد کردن محصولات آنها یا استفاده از گیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها، ایجاد می‌کنند. پاسخ التهابی سبب آسیب بافتی می‌شوند.
- آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به گیرنده‌های سطح سلول یا مولکول‌های ضروری متصل شوند و سبب اختلال عملکردی بدون آسیب سلولی گردند. (از طریق مهار یا فعال شدن تنظیم نشده).

بیماری	اختصاصیت سلول‌های T پاتوزنیک	مکانیسم‌های اصلی آسیب بافتی	تظاهرات بالینی
آرتریت روماتوئید (RA)	کلاژن؟ پروتئین‌های خودی سیترولینه شده؟	التهاب با واسطه $T_H17$ (و $T_H1$ )، نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟	آرتریت مزمن با التهاب، تخریب غضروف مفصلی
مالتیپل اسکلروزیس (MS)	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (نظیر پروتئین پایه میلین)	التهاب با واسطه سیتوکین‌های $T_H17$ و $T_H1$ ، تخریب میلین توسط ماکروفاژهای فعال شده	دمیلیینه‌شدن CNS به همراه التهاب دور عروقی، فلج
دیابت ملیتوس نوع I (DM1)	آنتی‌ژن‌های سلول‌های $\beta$ جزایر لوزالمعده (انسولین، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز، غیره)	التهاب با واسطه سلول‌های $T$ ، تخریب سلول‌های جزیره‌ای توسط CTLها	انسولیت (التهاب مزمن در جزایر سلولی)، تخریب سلول‌های $\beta$ دیابت
بیماری التهابی روده (IBD)	باکتری‌های روده‌ای، آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب با واسطه سیتوکین‌های $T_H1$ و $T_H17$	التهاب مزمن روده، انسداد
پسوریازیس	ناشناخته	التهاب، عمدتاً با واسطه سیتوکین‌های $T_H17$	پلاک‌های مخرب در پوست
حساسیت تماسی	مواد شیمیایی محیطی مختلف (نظیر اوروشیول از پیچک سمی یا بلوط سمی یا داروهای درمانی)	التهاب با واسطه سیتوکین‌های $T_H1$ (و $T_H17$ )	نکروز اپیدرم، التهاب درم به همراه راش پوستی و تاول

\* مثال‌هایی از بیماری‌های با واسطه سلول T در انسان فهرست شده‌اند. در بسیاری از موارد اختصاصیت سلول‌های T و مکانیسم‌های آسیب بافتی براساس تشابه آنها با مدل‌های حیوانی بیماری‌ها در آزمایشگاه برداشت شده‌اند.

### بیماری‌های با واسطه سلول T

#### (افزایش حساسیت نوع IV)

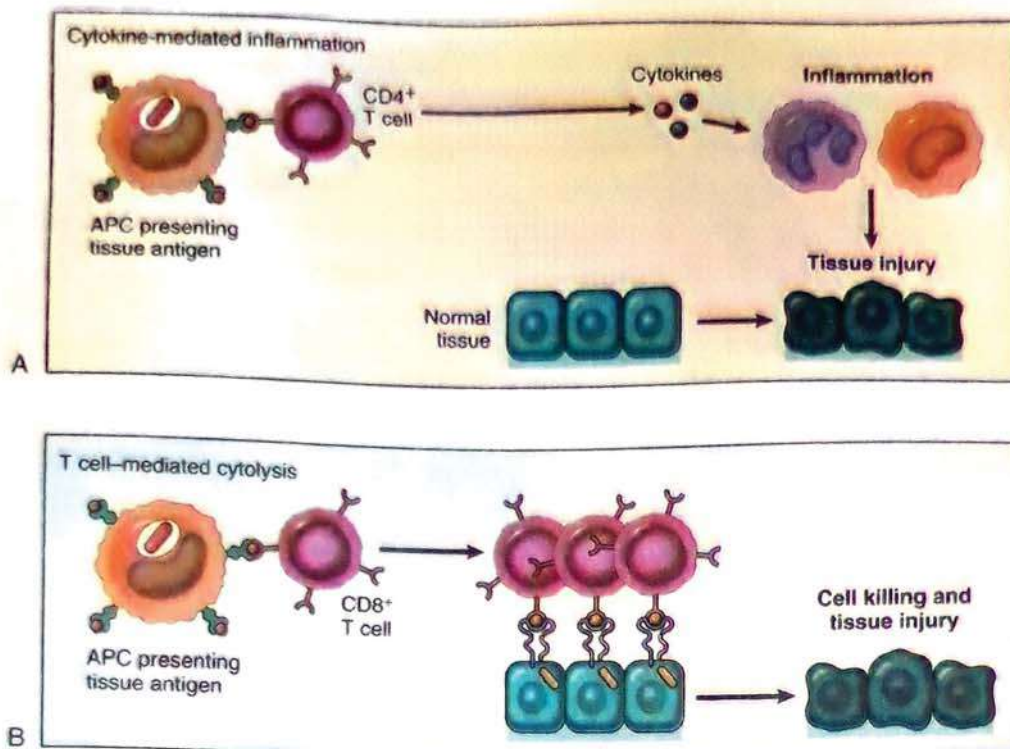
است. در این واکنش، پس از ورود یک آنتی‌ژن پوست به فردی که از قبل علیه آن آنتی‌ژن ایمنی داشته است، طی ۲۴-۴۸ ساعت، نوعی واکنش پوستی قابل شناسایی ایجاد می‌شود (به همین دلیل به آن تأخیری می‌گویند).

همان‌طور که قبلاً توضیح دادیم، در ارگان‌های لنفاوی ثانویه، سلول‌های T بکر، با شناسایی آنتی‌ژن‌های نمایش داده شده بر سلول‌های دندریتیک، فعال می‌شوند. تحت تأثیر سیتوکین‌های مختلف، سلول‌های T به سلول‌های مؤثر تمایز می‌یابند (شکل‌های ۵-۹ و ۵-۱۰). نوع کلاسیک افزایش حساسیت با واسطه سلول T، نتیجه واکنش سلول‌های مؤثر  $T_H1$  است، اما به خصوص زمانی که نوتروفیل‌ها به میزان زیادی در ترشح التهابی حضور دارند، ممکن است که سلول‌های  $T_H17$  نیز در واکنش شرکت جویند. سلول‌های  $T_H1$ ، سیتوکین‌هایی را ترشح می‌کنند (عمدتاً  $IFN-\gamma$ ) که مسئول بسیاری از تظاهرات افزایش حساسیت تأخیری‌اند. ماکروفاژهایی که به وسیله  $IFN-\gamma$  فعال شده‌اند (فعال شدن کلاسیک)، موادی را تولید می‌کنند که میکروب‌ها را تخریب کرده و به بافت‌ها آسیب می‌زنند، همچنین موادی را ترشح می‌کنند که سبب پیشبرد التهاب می‌شود (فصل ۳). سلول‌های  $T_H17$  فعال شده، سیتوکین‌هایی را ترشح می‌کنند که سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌شود.

اختلالات خودایمنی مختلف و همچنین واکنش‌های پاتولوژیک نسبت به مواد شیمیایی محیطی و میکروب‌های پایدار با واسطه سلول‌های T ایجاد می‌شوند (جدول ۵-۶). دو نوع از واکنش‌های سلول T، قادرند آسیب بافتی و بیماری ایجاد کنند: (۱) التهاب با واسطه سیتوکین‌ها؛ که سیتوکین‌ها عمدتاً توسط سلول‌های T  $CD4+$  تولید می‌شوند، و (۲) آسیب‌رسانی سلولی مستقیم، توسط سلول‌های T  $CD8+$  (شکل ۵-۱۶). این گروه از بیماری‌ها از نظر بالینی بسیار مورد توجه‌اند، زیرا سلول‌های T به عنوان پایه‌های بیماری‌های التهابی مزمن بیشتر شناخته می‌شوند، و بسیاری درمان‌های معمول برنامه‌ریزی شده، واکنش‌های غیر معمول سلول‌های T را هدف قرار می‌دهند.

#### التهاب با واسطه سلول T $CD4+$

در واکنش‌های افزایش حساسیت با واسطه سلول T، سیتوکین‌هایی که سلول‌های T تولید می‌کنند، موجب القای التهاب می‌شود که ممکن است مزمن یا مخرب شود. نمونه اصلی التهاب با واسطه سلول T، افزایش حساسیت تأخیری (DTH) است. DTH نوعی واکنش بافتی به آنتی‌ژن‌ها وارد شده به فرد دارای ایمنی سالم



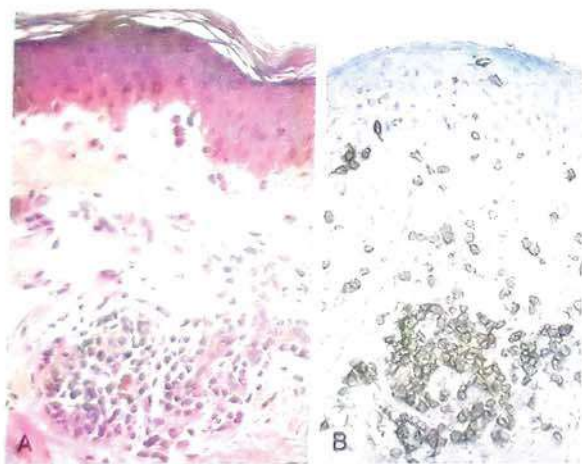
شکل ۱۶-۵ مکانیسم واکنش‌های افزایش حساسیت با واسطه سلول T (نوع IV). (A) در واکنش‌های افزایش نوع تأخیری سلول‌های  $CD4^+ T_H1$  (و گاهی سلول‌های  $CD8^+ T$ ) با ترشح سیتوکین‌های محرک التهاب و فعال نمودن فاگوسیت‌ها که به آسیب بافتی می‌انجامد به آنتی‌ژن‌های بافتی پاسخ می‌دهند. (B) در برخی بیماری‌ها، سلول‌های  $CD8^+$  سیتوتوکسیک (CTLs)، سلول‌های بافتی را که آنتی‌ژن‌های درون سلولی را بروز می‌دهند، می‌کشند.

### مثال‌های بالینی از واکنش‌های التهابی با

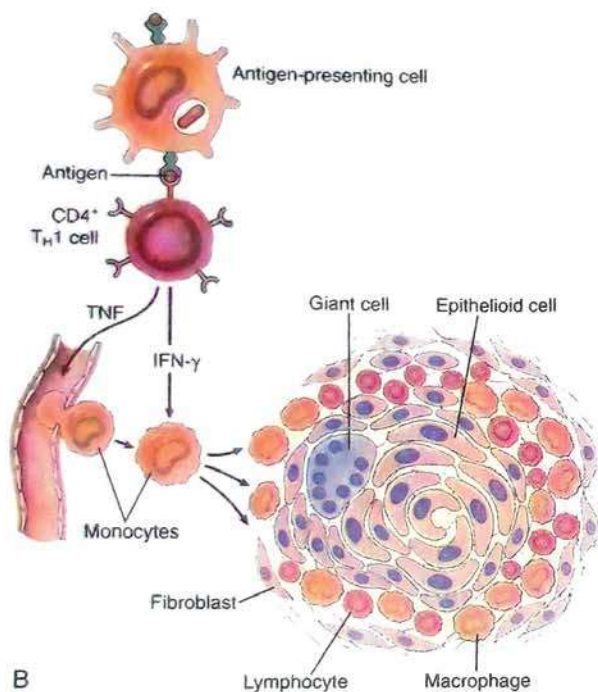
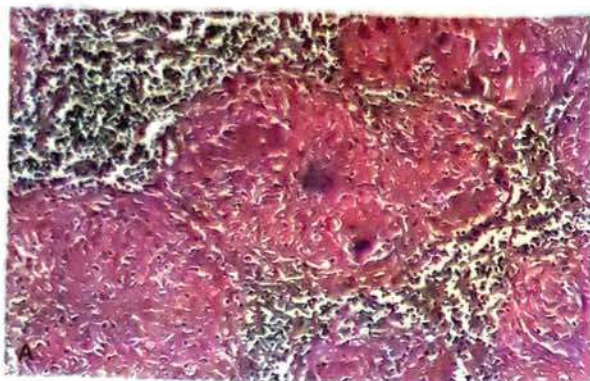
#### واسطه سلول $CD4^+ T$

مثال کلاسیک DTH، واکنش توبرکولین است (که در بالین به آن PPD تست پوستی می‌گویند). واکنش توبرکولین، با تزریق درون سرمی نوعی مشتق پروتئینی خالص شده (توبرکولین)، ایجاد می‌شود. توبرکولین، نوعی آنتی‌ژن باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است که حاوی پروتئین می‌باشد. در فردی که قبلاً در معرض این آنتی‌ژن بوده است، قرمزی و ایندوراسیون، ظرف ۸-۱۲ ساعت ظاهر می‌شود و طی ۲۴-۷۲ ساعت به اوج خود می‌رسد و سپس به آرامی از بین می‌رود. به لحاظ ریخت‌شناسی، مشخصه افزایش حساسیت تأخیری، تجمع سلول‌های تک هسته‌ای (عمدتاً  $CD4^+ T$  و ماکروفاژ) در اطراف عروق است که به این حالت «کاف» دور عروقی می‌گویند (شکل ۱۷-۵).

DTH طول کشیده که علیه میکروب‌ها یا سایر تحریکات پایدار رخ می‌دهد، الگوی خاصی از واکنش ایجاد می‌کند که به آن التهاب گرانولوماتو می‌گویند. ظرف ۲-۳ هفته، ارتشاح دور عروقی اولیه سلول‌های  $CD4^+ T$ ، با ماکروفاژها جایگزین



شکل ۱۷-۵ افزایش حساسیت تأخیری در پوست. (A) تجمع اطراف رگی ("حلقه زدن") سلول‌های التهابی تک هسته‌ای (لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها)، همراه با ادم مربوطه در درم و رسوب فیبرین. (B) رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز نشان‌دهنده ارتشاح عمدتاً سلولی در اطراف عروق است که با آنتی‌بادی‌های ضد  $CD4$  به صورت مثبت نشاندار شده‌اند.



شکل ۵-۱۸ التهاب گرانولوماتوز. (A) مقطعی از یک غده لنفاوی که چند گرانولوم را نشان می‌دهد، و هر یک از آنها از تجمع سلول‌های اپی‌تلیوئید ساخته شده و توسط لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند. گرانولومی که در قسمت مرکزی واقع شده است، سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای متعددی را نشان می‌دهد. (B) نمای ترسیمی رویدادهایی که باعث تشکیل گرانولوم در واکنش‌های افزایش حساسیت نوع IV می‌شوند. به نقشی که سیتوکین‌های مشتق از سلول  $T_H1$  ایفا می‌کنند، توجه کنید. در برخی اختلالات گرانولوماتوز (مانند شیتوزومیازیس)، سلول  $T_H2$  نیز در تشکیل ضایعه مشارکت دارند. نقش سلول‌های  $T_H17$  در تشکیل گرانولوم نشده است.

می‌شود. این تجمع ماکروفاژها به‌طور معمول شواهد ریخت‌شناسی فعال شدن را از خود نشان می‌دهد: بزرگ شدن صاف شدن و انوزینوفیل شدن ماکروفاژها، که به آنها سلول‌های اپی‌تلیوئید می‌گویند. گاهی سلول‌های اپی‌تلیوئید، تحت تأثیر سیتوکاین‌ها (نظیر  $IFN-\gamma$ ) به هم ملحق می‌شوند و سلول‌های چند هسته‌ای به نام سلول‌های غول‌آسا<sup>۱</sup> را تشکیل می‌دهند. به تجمع سلول‌های اپی‌تلیوئید که با نواری از لنفوسیت‌ها احاطه شده باشد، گرانولوم می‌گویند (شکل ۵-۱۸A). این فرآیند اساساً نوعی فرم مزمن التهاب با واسطه  $T_H1$  و فعال شدن ماکروفاژها می‌باشد (شکل ۵-۱۸B). در گرانولوم‌های طول کشیده‌تر، حلقه‌ای در بر گیرنده، از فیبروبلاست‌ها و بافت‌های همبند ایجاد می‌شود. در برخی موارد نظیر عفونت با کرم‌هایی به نام شیتوزوما، سلول‌های  $T_H2$  نیز دخیل‌اند و در نتیجه در ضایعه، انوزینوفیل‌ها غالبند. تشخیص از آن جهت اهمیت دارد که تنها علل محدودی می‌تواند داشته باشد (فصل ۳).

درماتیت تماسی، یک مثال از آسیب بافتی ناشی از DTH است. این نوع درماتیت می‌تواند توسط اروشیدل (جزء آنتی‌ژنیک بلوط سمی یا پیچک سمی) ایجاد شود و به صورت درماتیت وزیکولار ظاهر می‌کند. از میان شایع‌ترین واکنش‌های افزایش حساسیت انسان، واکنش‌های دارویی هم مکانیسمی مشابه دارند. بدین نحو که دارو، سبب تغییر آنتی‌ژن‌های فرد از جمله مولکول‌های MHC می‌شود و این نئوآنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند و منجر به تولید سیتوکاین و التهاب می‌شود. واکنش‌های دارویی، اغلب خود را به صورت راش‌های پوستی نشان می‌دهند.

التهاب با واسطه سلول  $CD4+ T$  اساس آسیب بافتی و در بسیاری از بیماری‌ها خود ایمنی سیستمیک و مختص ارگان وجود دارد (نظیر RA و اسکلروز متعدد). همچنین این نوع التهاب در بیماری‌های نظیر IBD نیز نقش دارد.

### سیتوتوکسیسیته با واسطه سلول $CD8+ T$

در این نوع واکنش، CTL‌های  $CD8+$ ، سلول‌های هدفی که آنتی‌ژن بروز می‌دهند را می‌کشند. تخریب بافتی توسط CTL‌ها، احتمالاً جزء مهمی از برخی بیماری‌های با واسطه سلول T می‌باشد (نظیر دیابت نوع ۱). CTL‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های سطحی ظرفیت بافتی شده‌اند، نقش مهمی در رد پیوند ایفا می‌کند. همچنین در واکنش علیه ویروس نیز نقش دارند. در سلول آلوده به عفونت، پپتیدهای ویروسی، توسط مولکول‌های MHC کلاس I به نمایش گذاشته می‌شوند و این کمپلکس، توسط TCR لنفوسیت‌های  $CD8+ T$  شناسایی می‌شوند. کشتن

1- giant

## بیماری‌های خودایمنی

واکنش‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی، را خود ایمنی می‌گویند. تخمین زده می‌شود بیماری‌های خودایمنی ۱ تا ۲٪ جمعیت ایالات متحده را درگیر کرده است و شواهدی که نشان دهد این بیماری‌ها به دنبال واکنش‌های خودایمنی رخ می‌دهند در مورد برخی بیماری‌ها قانع‌کننده‌تر از سایرین است. به طور مثال، در بسیاری از این بیماری‌ها، اتوانتی‌بادی‌های متعدد با میل ترکیبی بالا شناسایی شده‌اند و در برخی موارد این آنتی‌بادی‌ها مسئول ایجاد اختلالات پاتولوژیک هستند. همچنین شواهد رو به رشدی مبتنی بر فعال شدن سلول‌های T بیماری‌زای واکنشگر علیه خود، در برخی از این بیماری‌ها یافت می‌شود. علاوه بر این، مدل‌های آزمایشگاهی اطلاعات بسیار مفیدی در اختیار می‌گذارند و شواهدی در حمایت از اتیولوژی خودایمنی فراهم می‌آورند. با این حال، اتیولوژی خودایمنی ممکن است مختص ارگان باشند، یعنی می‌توان گفت در خصوص بسیاری از اختلالاتی که به صورت سستی خودایمنی در نظر گرفته می‌شوند، اتیولوژی خودایمنی محتمل است اما اثبات نشده است.

بیماری‌های خودایمنی در آنها پاسخ‌های ایمنی اختصاصی علیه یک عضو یا یک نوع سلول خاص ایجاد شده‌اند و سبب آسیب موضعی بافتی یا سیستمیکی می‌گردد، که مشخصه آن وجود ضایعات در چندین ارگان است (جدول ۷-۵). در بیماری‌های سیستمیکی که ناشی از کمپلکس‌های ایمنی و اتوانتی‌بادی‌ها است، ضایعات بیشتر، بافت‌های همبند و عروق خونی ارگان‌های درگیر را درگیر می‌کند. بدین ترتیب، علیرغم این حقیقت که واکنش‌های موجود در این بیماری‌های سیستمیک اختصاصاً بر ضد اجزاء بافت همبند یا عروق خونی هدف‌گیری نشده‌اند، ولی غالباً از این بیماری‌ها با عنوان اختلالات کلاژن - واسکولار<sup>۱</sup> یا 'بیماری‌های بافت همبند' یاد می‌شود.

افراد طبیعی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ نمی‌دهند (تحمل دارند) و خودایمنی ناشی از شکست در تحمل نسبت به خود است. بدین ترتیب، درک بیماری‌زایی خودایمنی نیازمند آشنایی با مکانیسم‌های دخیل در تحمل ایمونولوژیک طبیعی می‌باشد.

### تحمل ایمونولوژیک

تحمل ایمنی به این صورت تعریف می‌شود: عدم پاسخ دادن به آنتی‌ژنی که به لنفوسیت اختصاصی‌اش عرضه شده است. تحمل خودی<sup>۱</sup> به فقدان پاسخدهی ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های بافتی

سلول‌های آلوده به عفونت، به ریشه‌کن کردن عفونت کمک می‌کند اما در برخی موارد، مسئول آسیبی است که همراه عفونت ایجاد می‌شود (مانند هپاتیت ویروسی). همچنین سلول‌های T CD8+ سیتوکاین‌هایی را نیز تولید می‌کنند. یکی از قابل توجه‌ترین این سیتوکاین‌ها، IFN- $\gamma$  است که در واکنش‌های التهابی (از جمله DTH) نقش دارد (خصوصاً در واکنش‌های متعاقب عفونت ویروسی و مواجهه با عوامل حساسیت‌زای تماسی).

حال که درخصوص سیستم ایمنی بحث کردیم، به بیماری‌های آن خواهیم پرداخت. نمونه اصلی بیماری‌هایی که در آنها کنترل نرمال سیستم ایمنی مختل می‌شود، اختلالات خودایمنی است.

## خلاصه

### مکانیسم واکنش‌های افزایش حساسیتی با واسطه سلول T

- التهاب با واسطه سیتوکین: سلول‌های T CD4+ به دنبال مواجهه با آنتی‌ژن پروتئینی فعال می‌شوند و به سلول‌های اجرایی T<sub>H</sub>1 و T<sub>H</sub>17 تمایز می‌یابند. مواجهه بعدی با آنتی‌ژنی سبب ترشح سیتوکین‌ها می‌شود. IFN- $\gamma$  ماکروفاژها را فعال می‌کند تا موادی تولید نمایند که باعث آسیب بافتی و فیبروز می‌شود. IL-17 و سایر سیتوکین‌ها لوکوسیت‌ها را فرا می‌خوانند و بدین ترتیب التهاب را افزایش می‌دهند.
- نوع کلاسیک واکنش التهابی با واسطه سلول T، افزایش حساسیت تأخیری است. واکنش‌های مزمنی که با فعال شدن ماکروفاژها همراه باشند، اغلب منجر به تشکیل گرانولوم می‌شوند.
- سیتوتوکسیسیته وابسته به سلول T: لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ (CTLs) اختصاصی برای یک آنتی‌ژن، سلول‌هایی را که آنتی‌ژن هدف را بیان می‌کنند، شناسایی و آنها را می‌کشند. مولکول‌های T CD8+ همچنین IFN- $\gamma$  نیز ترشح می‌کنند.

با در ذهن داشتن مکانیسم‌های بنیادین واکنش‌های ایمنی پاتولوژیک، در ادامه به دو گروه از واکنش‌ها که اهمیت بالینی بسیاری دارند می‌پردازیم: خودایمنی و رد پیوند.

## اختصاصی ارگان سیستمیک

## بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی

آنمی همولیتیک خودایمنی	لویوس اریتماتو سیستمیک
ترومبوسیتوپنی خودایمنی	
گاستریت آتروفیک خودایمنی در آنمی کشنده (pernicious)	
میاستنی گراویس	
بیماری گریوز	
سندرم گود پاسچر	

## بیماری‌های با واسطه سلول‌های T\*

دیابت ملیتوس نوع ۱	آرتریت روماتوئید
اسکلروز متعدد (MS)	اسکلروز سیستمیک
	(اسکلرودرمی <sup>+</sup> )، سندرم شوگرن <sup>+</sup>

## بیماری‌هایی که به نظر می‌رسد منشأ خودایمنی داشته باشند

بیماری‌های التهابی روده	پلی‌آرتریت ندوزا <sup>+</sup>
(بیماری کرون و کولیت اولسراتیو) <sup>‡</sup>	

سیروز صفراوی اولیه <sup>+</sup>	پلی‌آرتریت ندوزا <sup>+</sup>
---------------------------------	-------------------------------

هپاتیت خودایمن (فعال و مزمن)	میوپاتی‌های التهابی <sup>+</sup>
------------------------------	----------------------------------

\* نقش سلول‌های T در این اختلالات نشان داده شده است، اما آنتی‌بادی‌ها نیز ممکن است در آسیب بافتی دخیل باشند.

+ احتمالاً منشأ خودایمنی برای این اختلالات وجود دارد، اما شواهد حمایت‌کننده قوی نیستند.

‡ این اختلالات ممکن است ناشی از پاسخ ایمنی بیش از حد به میکروب‌های روده‌ای هم‌زیست، واکنش خودایمنی یا ترکیبی از هر دو باشند.

خود فرد اطلاق می‌شود. از آنجایی که در فرآیند ایجاد لنفوسیت‌های B و T، میلیاردها گیرنده آنتی‌ژن ایجاد می‌شود، وجود گیرنده‌هایی برای آنتی‌ژن‌های خودی، تعجب برانگیز نیست. اگر چه این آنتی‌ژن‌ها از دستگاه ایمنی پاک نمی‌شوند اما باید روش‌هایی برای سرکوب لنفوسیت‌های واکنش دهنده خودی وجود داشته باشد. مکانیسم‌های متعددی برای انتخاب واکنش‌های خودی و جلوگیری از واکنش ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی وجود دارند. این مکانیسم‌ها به‌طور گسترده به دو گروه تقسیم می‌شوند: تحمل مرکزی و تحمل محیطی (شکل ۱۹-۵).

## تحمل مرکزی

عبارت است از حذف لنفوسیت‌های T و B که نسبت به خود واکنش

نشان می‌دهند؛ این فرآیند در حین بلوغ سلول‌های مذکور در اعضای لنفاوی مرکزی (تیموس برای سلول‌های T و مغز استخوان برای سلول‌های B) رخ می‌دهد. در تیموس، بسیاری از آنتی‌ژن‌های پروتئینی (خودی) اتولوگ، توسط APC‌های تیموسی، پردازش و عرضه می‌شوند. هر یک از سلول‌های T در حال تکامل که دارای گیرنده برای چنین آنتی‌ژن‌های خودی باشد، آپوپتوز می‌شود (به این فرآیند حذف شدن یا گزینش منفی می‌گویند) از این‌رو انبار سلول‌های T محیطی فاقد سلول‌هایی است که بتوانند علیه خودی واکنش نشان دهند جهش در ژن AIRE مسئول پلی‌اندوکرینوپاتی خودایمنی است (فصل ۲۰) یکی از کشفیات جالب، شناسایی پروتئینی به نام AIRE (تنظیم‌کننده خودایمنی) بود که بیان برخی از آنتی‌ژن‌های محیطی خودی، در تیموس را تحریک می‌کند که امر برای حذف سلول‌های T نابالغی که برای این آنتی‌ژن‌ها گیرنده دارند، ضروری است. برخی از سلول‌های T که با آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس ملاقات می‌کنند، کشته نمی‌شوند. برخی از سلول‌های T CD4+ زنده می‌مانند و به سلول‌های T تنظیم‌کننده (که بعداً توضیح داده می‌شود)، تبدیل می‌شود.

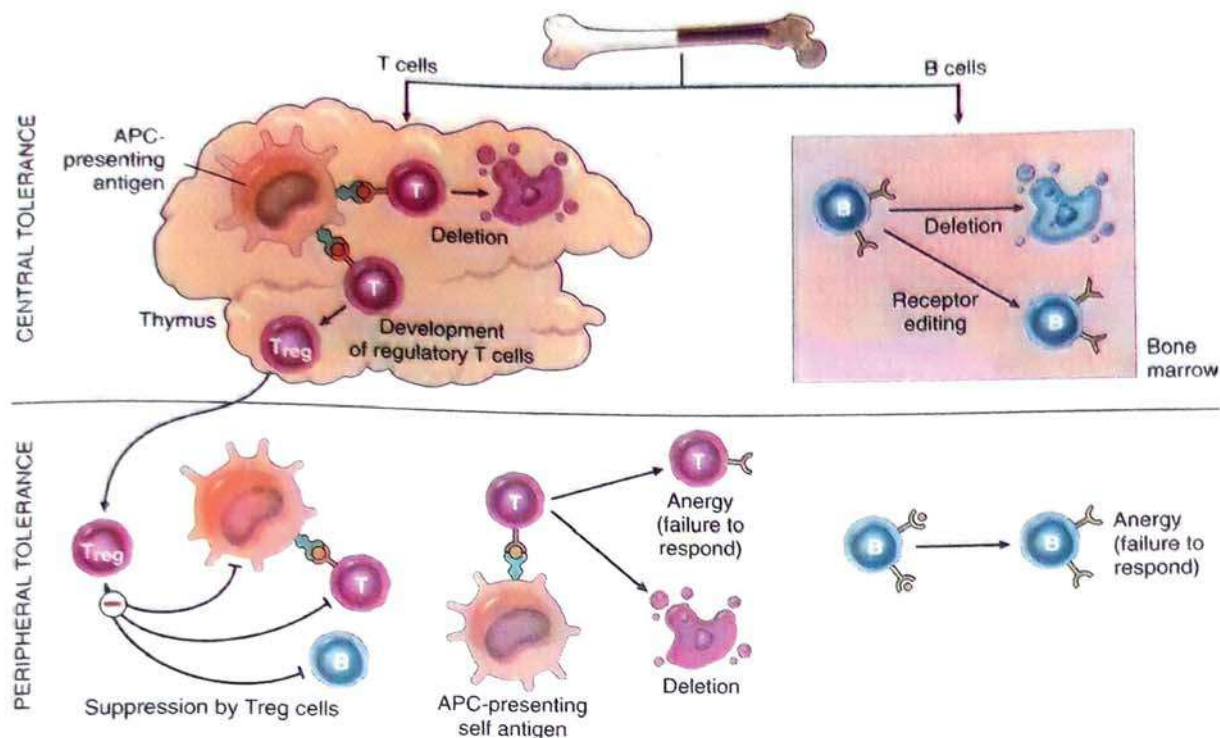
سلول‌های B نابالغ که با تمایل بالا آنتی‌ژن‌های خودی مغز استخوان را تشخیص می‌دهند، ممکن است توسط آپوپتوز از بین بروند. سایر سلول‌های B واکنش دهنده با خود حذف نمی‌شوند و در عوض دچار دور دومی از بازاریابی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن می‌شوند و گیرنده‌های جدیدی را که دیگر با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نمی‌دهند، ایجاد می‌کنند (فرآیندی که "ویرایش گیرنده" نامیده می‌شود).

با این حال، تحمل مرکزی بدون نقض نیست. تمام آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس و مغز استخوان عرضه نمی‌شود و لنفوسیت‌های دارای گیرنده برای چنین آنتی‌ژن‌هایی از مکانیسم مرکزی فرا می‌کنند. چنین لنفوسیت‌های خود واکنش‌گری، که از گزینش منفی فرار کرده‌اند می‌توانند سبب آسیب‌های بافتی شوند، مگر این‌که در بافت‌های محیطی حذف یا مهار شوند.

## تحمل محیطی

در بافت‌های محیطی، چندین مکانیسم سلول‌های B و T بالقوه واکنشگر با خود را غیرفعال می‌کند. این مکانیسم‌ها که برای سلول‌های T بهتر تعریف می‌شوند، شامل موارد زیر می‌باشند:

- آنرزی. این اصطلاح به غیرفعال شدن طولانی یا برگشت‌ناپذیر (و نه مرگ) لنفوسیت‌ها از نظر کارکردی اطلاق می‌شود که توسط مواجهه با آنتی‌ژن‌ها تحت برخی وضعیت‌ها، ایجاد می‌شود. حتماً به خاطر دارید که فعال شدن



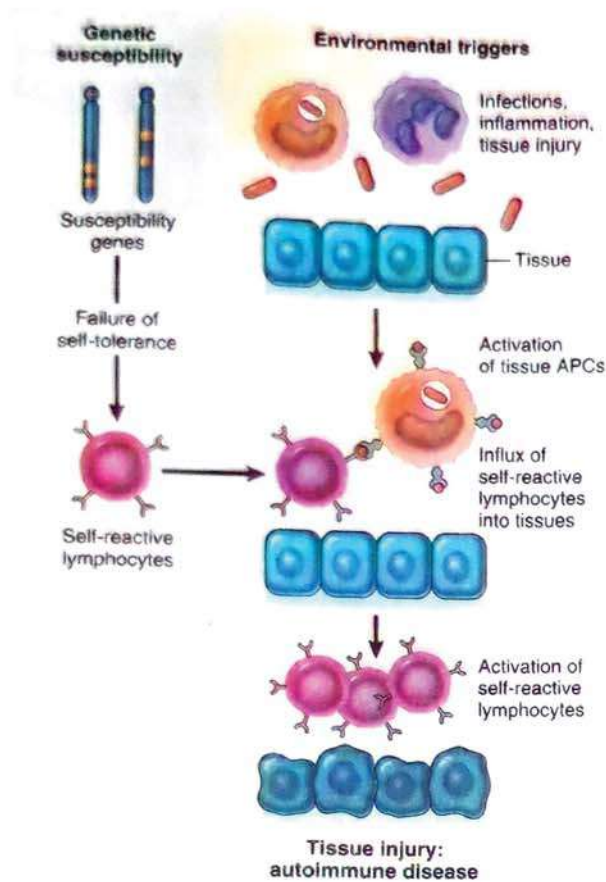
شکل ۱۹-۵ مکانیسم تحمل ایمنی نسبت به خود: مکانیسم‌های اصلی تحمل نسبت به خود مرکزی و محیطی در سلول‌های T و B نشان داده شده است. APC، سلول عرضه کننده آنتی‌ژن با سلول‌های Treg، سلول‌های T تنظیم‌کننده.

فعال‌شدنشان و پیشگیری از پاسخدهی به آنتی‌ژن‌های خودی، نقش کلیدی بازی می‌کنند.

- سرکوب توسط سلول‌های T تنظیم‌کننده. جمعیتی از سلول‌های T به نام سلول‌های T تنظیم‌کننده در جلوگیری از ایجاد پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی نقش دارند. سلول‌های T تنظیم‌کننده، عمدتاً در تیموس ایجاد می‌شوند، اما بر اثر القا در بافت لنفوئید محیطی نیز ممکن است به وجود بیایند. سلول‌های T تنظیم‌کننده، سطوح بالایی از CD25 و زنجیره آلفای گیرنده IL-2 را بیان می‌کنند. همچنین میزان بیان نوعی فاکتور رونویسی از خانواده‌ای به نام FOXP3، در این سلول‌ها بالاست. هم IL-2 و هم FOXP3 برای ایجاد و باقی ماندن سلول‌های T تنظیم‌کننده CD4+ دارای عملکرد، لازم‌اند. جهش در ژن FOXP3 منجر به خود ایمنی‌هایی شدید در انسان‌ها و موش‌ها می‌شود. در انسان، این جهش‌ها عامل نوعی بیماری خودایمنی سیستمیک به نام IPEX (مخفف بدتنظیمی ایمنی، پلی‌اندوکرینوپاتی، انتروپاتی، وابسته به X) است.

سلول‌های T مستلزم دو پیام است: شناسایی آنتی‌ژن پپتیدی در ارتباط با مولکول‌های MHC خودی موجود بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) و یک مجموعه پیام‌های ثانوی هم‌تحریکی<sup>۱</sup> (مثلاً از طریق B7) که توسط APCها فراهم می‌شود. در صورتی که پیام‌های هم‌تحریکی ثانوی دریافت نشوند یا اگر هنگام مواجهه با آنتی‌ژن خودی، گیرنده‌های مهاری بر روی سلول T (عوض گیرنده هم‌تحریکی) درگیر شوند، سلول T دچار آنرژی خواهد شد و قادر به پاسخ دادن نخواهد بود. از آنجا که مولکول‌های هم‌تحریکی بر روی اکثر بافت‌های طبیعی به میزان کم، بروز پیدا می‌کنند و بر روی APCهای ارائه‌دهنده آنتی‌ژن‌های خودی اصلاً وجود ندارند، مواجهه میان سلول‌های T فعال علیه خود و آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی آنها، اکثراً به بروز آنرژی منجر می‌شود. این باور وجود دارد که اگر سلول‌های B بالغ در بافت‌های محیطی با آنتی‌ژن خودی مواجهه پیدا کنند، خصوصاً در غیاب سلول‌های T کمک‌کننده اختصاصی، این سلول‌های B قادر به پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها نیستند. همچنین لنفوسیت‌های B گیرنده‌های مهاری را بیان می‌کنند که ممکن است این گیرنده‌ها، در مهار کردن

1- costimulatory



شکل ۲۰-۵ بیماری‌زایی خودایمنی. خودایمنی علل متعددی دارد: به ارث رسیدن ژن‌های مستعدکننده، که با تحمل خودی تداخل دارند و عوامل محیطی (عفونت، آسیب بافتی التهاب) که ورود لنفوسیت به بافت‌ها را تسریع می‌کند و سبب فعال شدن لنفوسیت‌های واکنش‌دهنده خودی و آسیب بافتی می‌شود.

#### مکانیسم‌های خودایمنی: اصول کلی

اکنون که مکانیسم‌های اصلی تحمل خودی را به طور خلاصه بیان کرده‌ایم، می‌توانیم در مورد پاتولوژی خودایمنی پرسش‌هایی را مطرح سازیم. متأسفانه هیچ پاسخ روشنی برای این پرسش‌ها وجود ندارد و هنوز هم علت زمینه‌ای و اصلی اغلب بیماری‌های خودایمنی انسان، شناخته نشده است. بهترین توضیح موجود این است: شکست تحمل خودی و شکل‌گیری خودایمنی به علت ترکیبی از اثر ژن‌های مستعدکننده (که بر روی تحمل لنفوسیتی اثر می‌گذارد) و اثر فاکتورهای محیطی (مانند عفونت‌ها و آسیب‌های بافت که تظاهر و پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی را تغییر می‌دهند) می‌باشد (شکل ۲۰-۵).

مکانیسم‌هایی که به وسیله آنها سلول‌های T تنظیم‌کننده پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند، به طور کامل شناخته نشده است، اما عملکرد مهاری آنها می‌تواند تا حدی، به علت ترشح سیتوکین‌های مهاری باشد. این سیتوکین‌های مهاری شامل مواردی از جمله IL-10 و  $TGF\beta$  می‌شود که فعالیت لنفوسیتی و عملکردهای اثرگذار را مهار می‌کنند. سلول‌های T تنظیم‌کننده همچنین CTLA-4 را بیان می‌کنند که ممکن است با اتصال به مولکول‌های B7 بر روی APCها، سبب کاهش توانایی آنها برای فعال‌سازی سلول‌های T از طریق CD28 شود.

حذف از طریق آپوپتوز. سلول‌های T ای که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کنند، ممکن است پیام‌هایی را دریافت کنند که سبب پیشبرد مرگ آنها از طریق آپوپتوز شود. براساس مطالعات بر روی موش‌ها، دو مکانیسم برای حذف سلول‌های T بالغ مطرح شده است. اولین مکانیسم این فرض است که اگر سلول‌های T آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کنند، دچار تنظیم افزایشی<sup>۱</sup> در عضو پیش‌آپوپتوتیکی از خانواده BCL-2 به نام Bim می‌شوند که از طریق مسیر میتوکندریایی، آپوپتوز را تحریک می‌کند (فصل ۲). مکانیسم دیگر، شامل گیرنده مرگی به نام Fas است (عضوی از خانواده گیرنده TNF) که می‌تواند به وسیله لیگاندش بر روی همان سلول یا سلول‌های مجاور، درگیر شود. اهمیت این مسیر تحمل خود، هنگامی به چشم می‌آید که بدانیم جهش در FAS سبب ایجاد نوعی بیماری خودایمنی به نام سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمنی (ALPS) می‌شود. ALPS شامل لنفادنوپاتی و تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

برخی از آنتی‌ژن‌های خودی از دید سیستم ایمنی مخفی هستند به این علت که بافت‌هایی که این آنتی‌ژن‌ها در آنها واقع شده‌اند با خون و لنف ارتباط ندارند. در نتیجه، مگر در شرایطی که به داخل گردش خون آزاد شوند، در سایر موارد توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته شده و سبب ایجاد پاسخ ایمنی نمی‌شوند. این قضیه در خصوص آنتی‌ژن‌های بیضه، چشم و مغز صادق است و به این سه عضو، مکان‌های "مصون از ایمنی"<sup>۲</sup> اطلاق می‌شود، چرا که آنتی‌ژن‌های این نواحی از دید سیستم ایمنی مخفی می‌مانند. اگر متعاقب مواردی نظیر تروما یا عفونت، این آنتی‌ژن‌ها از بافت‌های مذکور آزاد شوند، نتیجه حاصله می‌تواند التهاب و آسیب بافتی طول کشیده باشد. این مکانیسم، انگاره‌ای برای توضیح اورکیت و یووئیت پس از تروما است.

1- upregulate

2- immune-privileged

جدول ۵-۸ ارتباط آلل‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی (HLA) با بیماری‌های التهابی

odds ratio <sup>+</sup>	HLA آلل	بیماری
۴-۱۲	*1SE, DRB1 2SE, DRB1	آرتریت روماتوئید (آنتی‌بادی anti-CCP مثبت) ‡
۴	DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	دیابت نوع ۱
۸	DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	
۳۵	DRB1*0301/0401	
۳	DRB1*1501	مالتیپل اسکلروزیس
۲	DRB1*0301	لوپوس اریتماتوی سیستمیک
۱/۳	DRB1*1501	
۱۰۰-۲۰۰	B*27 (عمدتاً B*2702, B*2705)	اسپوندیلیت آنکیلوزان
۷	DQA1*0501-DQB1*0201	بیماری سلیاک

+ odds ratio (که خطر نسبی نیز خوانده می‌شود) ارزش تقریبی افزایش خطر بیماری در اثر وراثت آلل‌های بخصوص HLA می‌باشد. داده‌ها از جمعیت‌های اروپایی گرفته شده‌اند.

‡ آنتی‌بادی Anti-CCP، آنتی‌بادی است که علیه پپتیدهای سیترولینه حلقوی ایجاد شده است. داده‌ها از بیمارانی گرفته شده‌اند که از نظر وجود این آنتی‌بادی‌ها در سرم مثبت هستند.

\* SE مخفف shared epitope (اپی‌توپ مشترک) است و این آلل‌های مستعدکننده بر یکی از مناطق مربوط به پروتئین DRB1 (مناطق ۷۴-۷۰) واقع شده‌اند، پروتئین DRB1، محصول زنجیره بتای مولکول HLA DR است.

### عوامل ژنتیکی دخیل در خودایمنی

- اغلب بیماری‌های خودایمنی، اختلالات چندژنی پیچیده‌ای هستند.
- بیماری‌های خودایمنی تمایل به ایجاد درگیری خانوادگی دارند و در دوقلوهای تک تخمکی بیش از دوتخمکی‌ها احتمال بروز بیماری وجود دارد.
- بسیاری از بیماری‌های خودایمنی با لوکوس *HLA* به ویژه آلل‌های نوع II (*HLA-DR*, *HLA-DQ*) در ارتباط می‌باشند. نسبت شیوع بیماری در یک فرد با آلل *HLA* اختصاصی از مقادیر با افرادی که این آلل را به ارث نبرده‌اند، خطر نسبی نامیده می‌شود (جدول ۵-۸). خطر نسبی که ۳-۴ برابر در آرتریت روماتوئید و وجود *HLA-DR4* تا حد ۱۰۰ و بیشتر برای اسپوندیلیت آنکیلوزان و *HLA-B27* متغیر است. با این حال، نقش ژن MHC در خودایمنی هنوز به خوبی روشن نشده است. همچنین باید توجه داشت که اغلب افراد دارای آلل مستعدکننده MHC، هرگز دچار بیماری نمی‌شوند و بالعکس افرادی که ژن MHC مرتبط ندارند، ممکن است به بیماری مبتلا شوند. اما به هر حال بیان یک ژن MHC خاص، یکی از متغیرهایی است که می‌تواند در فرآیند خودایمنی دخیل باشد.
- مطالعات GWAS و همچنین مطالعات نسبی در خانواده‌ها نشان داده است که بسیاری پلی‌مورفیسم ژنی وجود دارد که

با بیماری‌های خودایمنی مختلف ارتباط دارند (جدول ۵-۹). برخی از این واریان‌های ژنی مختص یک بیماری‌اند، اما بسیاری نیز در چندین بیماری دیده می‌شوند که این امر بیان‌گر اثرگذاری این واریان‌ها بر مکانیسم‌های عمومی تنظیم ایمنی و تحمل خودی است. با این حال اغلب چگونگی مکانیسم دخالت داشتن هر کدام از این ژن‌ها در ایجاد بیماری خودایمنی به روشنی معلوم نیست.

### نقش عفونت‌ها، آسیب بافتی و سایر فاکتورهای محیطی

انواعی از میکروب‌ها شامل باکتری‌ها، مایکوپلاسماها و ویروس‌ها از آغازکننده‌های خودایمنی هستند. میکروب‌ها واکنش‌های ایمنی را با مکانیسم‌های مختلفی القا می‌کنند (شکل ۵-۲۱).

- عفونت‌های میکروبی که به نکرز بافتی و التهاب منجر می‌شوند و می‌توانند سبب تنظیم افزایش مولکول‌های محرک واقع بر APC بافت‌ها شوند. بنابراین سبب اختلال در آنژی سلول T و در نتیجه فعال شدن آنان می‌شود.
- ویروس‌ها و سایر میکروب‌ها ممکن است دارای اپی‌توپ‌های واکنش‌دهنده متقاطع با آنتی‌ژن‌های خودی باشند. چنین پاسخ‌هایی به آنتی‌ژن‌های میکروبی سبب آسیب بافت‌های خودی می‌گردد. این پدیده تقلید مولکولی

جدول ۹-۵ برخی واریان‌های غیر HLA مرتبط با بیماری‌های خودایمنی

ژن‌های دخیل	بیماری‌ها	عملکرد مطرح شده برای پروتئین‌گدشده و نقش جهش / پلی‌مورفیسم در بیماری
PTPN22	RA, T1D, IBD	پروتئین تیروزین فسفاتاز. ممکن است پیام‌رسانی در لنفوسیت‌ها را تحت تاثیر قرار دهد و انتخاب منفی یا فعال شدن سلول‌های T و اکشنگر با خود را تغییر دهد.
IL23R	IBD, PS, AS	گیرنده سیتوکین IL-23 که $T_H17$ را القا می‌کند. ممکن است تمایز سلول‌های T $CD4+$ به سلول‌های اجرایی پاتوژنیک $T_H17$ را تغییر دهد.
CTLA4	T1D, RA	با ختم فعال شدن و بهبود فعالیت سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند. ممکن است با تحمل نسبت به خود تداخل کند.
IL2RA	MS, T1D	زنجیره $\alpha$ گیرنده IL-2 که فاکتور رشد و بقای سلول‌های T فعال شده و تنظیمی است؛ ممکن است بر روی تکامل سلول‌های اجرایی و / یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی تاثیر بگذارد.
ژن‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌ها		
NOD2	IBD	حسگر سیتوپلاسمی باکتری‌ها که در سلول‌های یافت و سایر سلول‌های اپی تلیال بیان می‌شود. ممکن است مقاومت نسبت به باکتری‌های فلور روده‌ای را کنترل کند.
ATG16	IBD	دخیل در اتوفاجی؛ نقش احتمالی در دفاع علیه میکروب‌ها و حفظ عملکرد سد اپی تلیالی.
IRF5, IFIH1	SLE	در تولید اینترفرون نوع ۱ نقش دارد، در پاتوژنز SLE نقش دارد (به متن رجوع کنید)
* ارتباط احتمالی این ژن‌ها با بیماری‌های خودایمنی مختلف در مطالعات ارتباطی ژنوم (GWAS) و سایر روش‌های مطالعه پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری توصیف شده است.		
AS، اسپوندیلیت آنکیلوزان؛ IBD، بیماری التهابی روده؛ IFN، اینترفرون؛ MS، اسکلروز متعدد؛ PS، پسوریازیس؛ RA، روماتوئید آرتریت؛ SLE، لوپوس اریتماتو سیستمیک؛ T1D، دیابت نوع ۱.		

مطالعات جدید بیان کرده‌اند که عفونت‌ها می‌توانند افراد را از برخی بیماری‌های خودایمنی از جمله دیابت نوع ۱، اسکلروز متعدد (MS) و بیماری کرون، محافظت کنند. فرآیند احتمالی مسبب این فرضیه، نامعلوم است.

علاوه بر عفونت‌ها، نحوه تظاهر آنتی‌ژن‌های بافتی ممکن است که تحت تاثیر عوامل مخرب محیطی، تغییر یابد. همان‌طور که بعداً توضیح می‌دهیم، تابش UV سبب مرگ سلولی می‌شود و ممکن است با در معرض قرار گرفتن آنتی‌ژن‌های هسته‌ای، پاسخ‌های ایمنی همچون لوپوس، ایجاد شود. این مکانیسم بیانگر علت شعله‌ور شدن لوپوس، پس از مواجهه با نور آفتاب است. سیگار کشیدن، ریسک فاکتوری برای RA است، شاید به این دلیل که سبب تغییراتی در آنتی‌ژن‌های شخص می‌شود. آسیب‌های بافتی به هر علتی، می‌تواند سبب آزاد شدن آنتی‌ژن‌های خودی و در نتیجه پاسخ‌های خود ایمنی شوند.

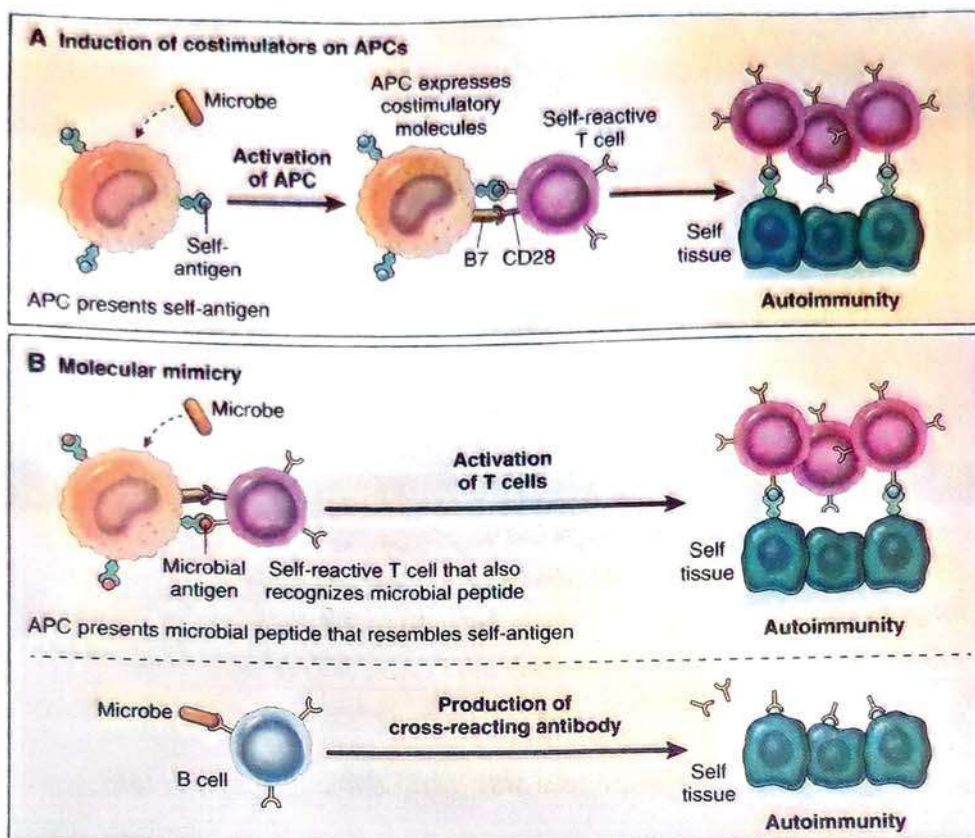
در نهایت، نوعی تورش (bias) جنسیتی در خودایمنی وجود دارد، بدین نحو که بسیاری از بیماری‌های خودایمنی در خانم‌ها شایع‌تر از مردها هستند. مکانیسم زمینه‌ای روشن نیست، اما ممکن است ناشی از هورمون‌ها و سایر فاکتورها باشد.

یک پاسخ خودایمنی می‌تواند پاسخ‌های خودایمنی بعدی را فعال کند. آسیب بافتی ناشی از پاسخ خودایمنی (یا هر علت

نامیده می‌شود. بهترین مثال واکنش متقاطع ایمونولوژیک بیماری‌زا، بیماری روماتیسم قلبی است. در این بیماری آنتی‌بادی‌ای که در پاسخ به استرپتوکوک‌ها ساخته می‌شود با آنتی‌ژن‌های قلبی واکنش متقاطع انجام می‌دهد. مشخص نشده است که آیا تقلید مولکولی در سایر بیماری‌های خودایمنی نقشی دارد یا خیر.

اخیراً، اقبال به این ایده که ایجاد بیماری‌های خود ایمنی با میکروبیوم‌های نرمال روده و پوست مرتبط است، بیشتر شده است. این میکروبیوم‌ها مجموعه‌ای از میکروب‌های گوناگون‌اند که با ما همزیستی می‌کنند. این احتمال وجود دارد که میکروب‌های هم‌زیست مختلف، نسبت سلول‌های T تنظیم‌کننده و اثرگذار را تحت‌تاثیر قرار دهند و منجر به شکل‌گیری پاسخ ایمنی نابه‌جا شوند یا اینکه از ایجاد پاسخ ایمنی نابه‌جا جلوگیری کنند. اگر چه هنوز مشخص نشده است که کدام میکروب‌ها با کدام بیماری‌ها در ارتباطند، همچنین مشخص نشده است که آیا ساختن یک میکروبیوم خاص و جایگزینی آن در افراد، سبب پیشگیری یا درمان بیماری‌های خودایمنی می‌شود یا خیر؟

در راستای پیچیدگی ارتباط بین میکروب‌ها و خودایمنی،



شکل ۲۱-۵ نقش اساسی عفونت‌ها در ایمنی علیه خود. عفونت‌ها می‌توانند از طریق القای بیان هم‌محرك باعث تحريك لنفوسیت‌های خودواکنشگر شوند (A)، یا آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌توانند آنتی‌ژن‌های خودی را تقلید کنند و به دنبال واکنش متقاطع، لنفوسیت‌های خودواکنشگر را فعال کنند (B).

دیگری)، می‌تواند منجر به در معرض قرار گرفتن اپی‌توپ‌های آنتی‌ژن‌های خودی شود و به سلول‌های T به عنوان یک عنصر ایمونولوژیک عرضه شود. فعال شدن این سلول‌های T واکنشگر با خود را، «انتشار اپی‌توپی» می‌نامند، چرا که یک پاسخ ایمنی سبب انتشار پاسخ‌های ایمنی بعدی علیه اپی‌توپ‌هایی می‌شود که در ابتدا توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته می‌شدند. مکانیسم مذکور، یکی از مکانیسم‌هایی است که ممکن است در وقوع هم‌زمان بیماری‌های خود ایمنی نقش داشته باشد.

### خلاصه

#### تحمل ایمنی و خودایمنی

- تحمل (عدم پاسخدهی) به آنتی‌ژن‌های خودی اساس پاسخ ایمنی و شکست تحمل، اساس بیماری‌های خودایمنی است.
- تحمل مرکزی: لنفوسیت‌های نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در اعضای لنفاوی مرکزی (زایا)

شناسایی می‌کنند طی روند آپوپتوز کشته می‌شوند. برخی از سلول‌های B واکنش‌دهنده خودی دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی جدیدی هستند که خود واکنش دهنده نیستند.

• تحمل محیطی: لنفوسیت‌های بالغ که آنتی‌ژن‌های ورودی را در بافت‌های محیطی شناسایی می‌کنند یا از لحاظ عملکردی غیر فعال می‌شوند (آنرزی) و یا توسط لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده سرکوب می‌شوند و یا به دنبال آپوپتوز می‌میرند.

• متغیرهایی که به نقص تحمل خودی و تکامل خودایمنی می‌انجامند شامل (۱) به ارث رسیدن ژن‌های متعددکننده که با مسیرهای مختلف تحمل تداخل می‌کنند و (۲) عفونت‌ها و تغییرات بافتی که آنتی‌ژن‌های خودی را نمایان می‌سازند و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌ها را در بافت‌ها فعال می‌کنند.

**جدول ۱۰-۵** معیارهای تجدیدنظر شده برای طبقه‌بندی لوپوس اریتماتوی سیستمیک\*

معیار	تعریف
<b>معیارهای بالینی</b>	
لوپوس پوستی حاد	راش پروانه‌ای (اریتم ثابت، صاف یا برجسته در ناحیه پروانه‌ای)، حساسیت به نور
لوپوس پوستی مزمن	راش دیسکوئید: پج‌های اریتماتوی برجسته همراه با پوسته‌ریزی کراتوتیک و اتصال‌های فولیکولار
آلوپسی غیراسکاری	نازک و شکننده شدن گسترده موها، در غیاب سایر علل
زخم‌های دهان و بینی	زخم در دهان یا نازوفارنکس، معمولاً بدون درد
بیماری مفصل	سینوویت غیراروزیو درگیرکننده دو یا چند مفصل محیطی؛ مشخصه آن تندرُس، ادم و افیوژن است
سروزیت	پلوریت [درد پلور (جنب)، یا وجود صدای مالش (rub) یا سایر شواهد افیوژن]؛ پریکارдит
بیماری کلیوی	پروتئینوری پایدار $> 0.5$ گرم در ۲۴ ساعت، یا کست RBC
بیماری عصبی	صرع، سایکوز، میلیت یا نوروپاتی، در غیاب مصرف داروها یا سایر علل احتمالی شناخته شده
آنمی همولیتیک	آنمی همولیتیک
لکوپنی یا لنفوپنی	لکوپنی $= < 4 \times 10^9$ سلول در لیتر ( $4000 \text{ cells/mm}^2$ ) در دو نوبت یا بیشتر، یا لنفوپنی $= < 1.5 \times 10^9$ سلول در لیتر ( $1500 \text{ cells/mm}^2$ ) در دو نوبت یا بیشتر
ترومبوسیتوپنی	ترومبوسیتوپنی $= < 100 \times 10^9$ سلول در لیتر ( $100 \times 10^3 \text{ cells/mm}^2$ ) در غیاب مصرف داروهای مخرب (بر پلاکت‌ها) و سایر شرایط مسبب احتمالی
<b>معیارهای ایمونولوژیک</b>	
آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)	تیتراژ غیرعادی آنتی‌بادی ضد هسته‌ای که توسط فلوتورسانس تشخیص داده شود.
آنتی‌بادی ضد dsDNA	تیتراژ غیرعادی
آنتی‌بادی ضد Sm	وجود آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن هسته‌ای Sm
آنتی‌بادی ضد فسفولیپید	یافته‌هایی مبنی بر وجود آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، به دست آمده از طرق مقابل: (۱) سطوح غیرطبیعی آنتی‌بادی IgG و IgM ضد کاردیولیپین، (۲) نتیجه مثبت آزمایش استاندارد لوپوس آنتی‌کوآگولانت یا (۳) نتیجه مثبت کاذب سیفیلیس که برای حداقل ۶ ماه، مثبت باقی‌مانده باشد و توسط نتیجه منفی تست بی‌حرکت‌سازی تروپونما پالیدوم یا تست جذب فلوتورسنت آنتی‌بادی تروپونمایی تأیید شده باشد.
کمپلمان پایین	C3، C4 یا CH50 پایین
تست کومبس مستقیم	سنجش برای آنتی‌بادی ضد RBC، در غیاب شواهد بالینی آنمی همولیتیک

\* این کرایتیریا ابتدا در سال ۱۹۹۷ توسط کالج روماتولوژی آمریکا برای شناسایی بیماران در بررسی‌های کلینیکی طراحی شد. این کرایتیریا در سال ۲۰۱۲، به‌روزرسانی شد. تشخیص لوپوس را در صورتی می‌گذاریم که بیمار حداقل ۴ مورد از موارد بالینی و ایمونولوژیکی را در هر زمانی (نه الزاماً هم‌زمان) دارا بوده است، به نحوی که حداقل یک مورد از موارد بالینی و ۱ مورد از موارد ایمونولوژیکی را دارا باشد.

هسته‌ای (ANA) است. در این بیماری آسیب عمده ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی و اتصال آنتی‌بادی‌ها به سلول‌ها و بافت‌های مختلف است. آسیب به پوست، مفاصل، کلیه و غشاهای سروزی غالب است اما به واقع هر ارگانی در بدن می‌تواند درگیر شود. از آنجایی که تظاهرات SLE بسیار متنوع است، یک کرایتیریا مفصل برای این بیماری پیشنهاد شده است تا پزشکان بتوانند برای ارزیابی و تعیین نقشه درمانی از این کرایتیریا مددجویند (جدول ۱۰-۵). اگر چه بیماری بسیار هتروژن است و هر بیماری ممکن است با تعدادی از این تظاهرات مراجعه کند. SLE، بیماری تقریباً شایعی است و شیوع آن در برخی جمعیت‌ها می‌تواند تا ۴۰۰ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر باشد. با وجود اینکه SLE اغلب در دهه سوم و چهارم زندگی بروز می‌یابد اما در هر

پس از بحث درباره اصول کلی تحمل و خودایمنی، به بحث درباره متداول‌ترین و مهم‌ترین بیماری‌های خودایمنی می‌پردازیم. با اینکه در مورد هر بیماری جداگانه توضیح داده خواهد شد، اما واضح است که همپوشانی قابل‌توجهی از نظر تظاهرات بالینی، سرولوژیک و مورفولوژیک وجود دارد. تنها بیماری‌های خود ایمنی سیستمیک در این فصل آمده‌اند و در مورد بیماری‌های خودایمنی که یک عضو را درگیر می‌کنند، در بحث مربوط به خودشان توضیح داده خواهد شد.

#### لوپوس اریتماتو سیستمیک

SLE یک بیماری خودایمن چند دستگاهی است که مشخصه آن طیف متنوعی از اتوآنتی‌بادی‌ها، خصوصاً آنتی‌بادی‌های ضد

جدول ۵-۱۱ اتوانتی‌بادی‌ها در بیماری‌های خودایمنی سیستمیک

بیماری	ویژگی اتوانتی‌بادی	% مثبت بودن	ارتباطات بیماری
SLE	DNA نو رشته‌ای UI-RNP آنتی‌ژن اسمیت (Sm) (پروتئین مرکزی) پارتیکل‌های کوچک (RNP) نوکلئوپروتئین Ro (SS-A) کمپلکس‌های فسفولیپید - پروتئین (anti-PL)	۴۰-۶۰ ۳۰-۴۰ ۲۰-۳۰ ۳۰-۵۰ ۳۰-۴۰	نفرت؛ اختصاصی SLE اختصاصی برای SLE بلوک قلبی مادرزادی؛ لوپوس نوزادی سندرم آنتی‌فسفولیپید (در تقریباً ۱۰٪ بیماران SLE)
آنتی‌ژن‌های هسته‌ای چندگانه (generic ANA's)		۹۵-۱۰۰	در سایر بیماری‌های خودایمنی یافت می‌شود؛ اختصاصی نیست
اسکلروز سیستمیک	توپوایزومراز DNA نوع ۱ پروتئین‌های سانترومیری (CENP) A، B و C RNA پلیمراز III Ro/SS-A La/SS-B	۳۰-۷۰ ۲۰-۴۰ ۱۵-۲۰ ۷۵ ۵۰	بیماری پوستی منتشر، بیماری ریوی؛ اختصاصی برای اسکلروز سیستمیک بیماری محدود پوستی، از دست دادن ایسکمیک انگشتان، هیپرتانسیون ریوی شروع حاد، کریز کلیوی اسکلروderمی، سرطان حساسیت بیشتر
میوزیت اتوایمیون	هیستیدیل آمینوآسیل-tRNA سنتتاز، Jo1 آنتی‌ژن هسته‌ای Mi-2 MDA5 (گیرنده‌های سیتوپلاسمی RNA ویروسی) پروتئین هسته‌ای TIF1γ	۲۵ ۵-۱۰ ۲۰-۳۵ (ژاپنی‌ها) ۱۵-۲۰	بیماری ریوی بینابینی درماتومیوزیت، راش پوستی ضایعات پوستی عروقی، بیماری ریوی بینابینی درماتومیوزیت، سرطان
آرتریت روماتوئید	CCP (پپتیدهای سیترولینه حلقوی)، پروتئین‌های سیترولینه مختلف فاکتور روماتوئید	۶۰-۸۰ ۶۰-۷۰	اختصاصی آرتریت روماتوئید غیر اختصاصی

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) ژنریک، با بسیاری از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای واکنش می‌دهند و در کسر بالای از بیماران SLE، مثبت هستند. اگرچه در سایر بیماری‌های خودایمنی هم می‌توانند مثبت باشند. % بیانگر درصد بیمارانی است که نتیجه تست‌شان مثبت می‌شود.

آنتی‌بادی‌ها در تشخیص و مدیریت بیماران دارای SLE، اتوانتی‌بادی‌های موجود در SLE نقش بیماری‌زایی برجسته‌ای دارند، به عنوان مثال، گلوومرولونفریت با واسطه کمپلکس ایمنی در SLE شایع است. اتوانتی‌بادی‌هایی نیز در سایر بیماری‌های خودایمنی یافت می‌شوند (جدول ۵-۱۱).

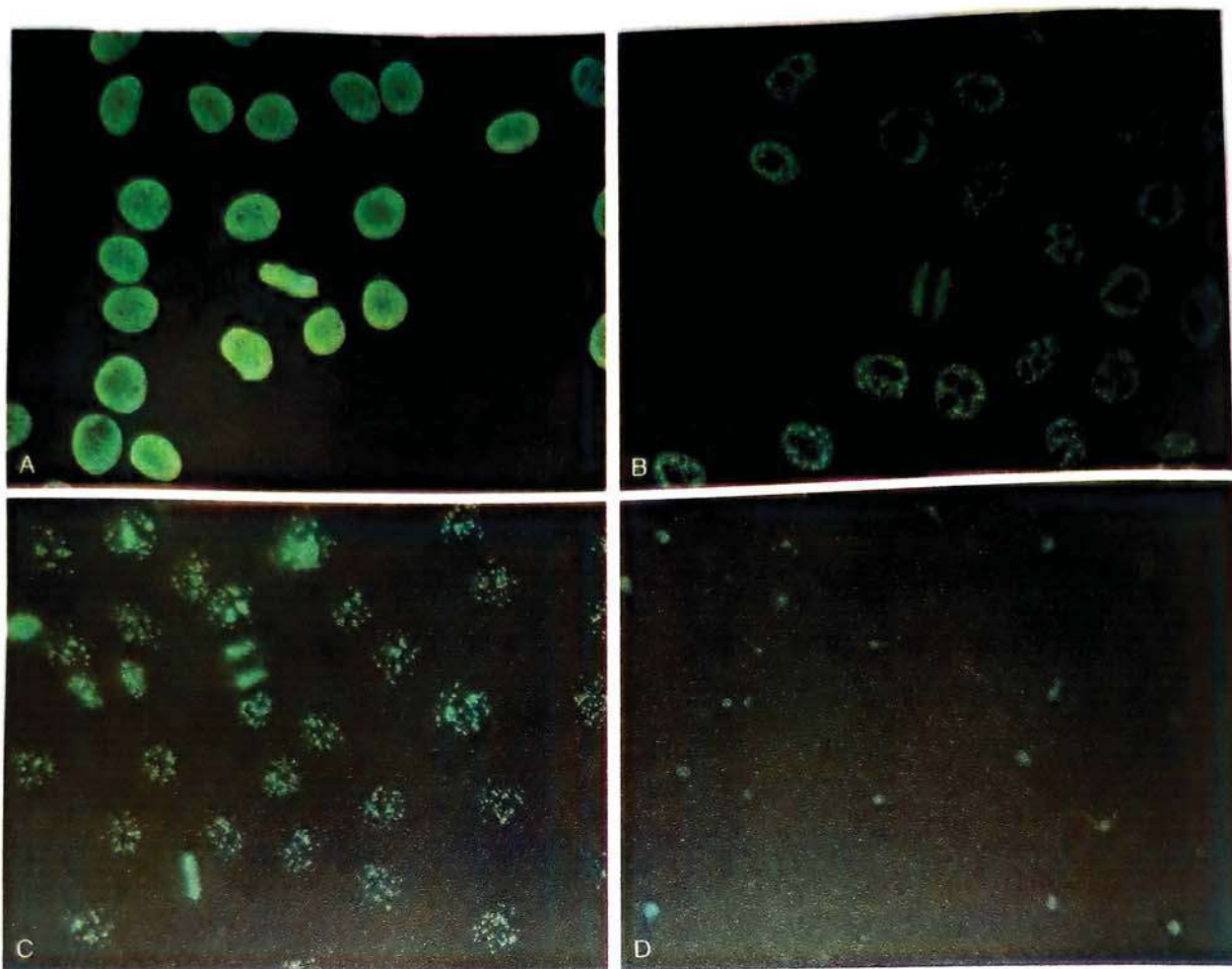
#### آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای

ANAها علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای را می‌توان در چهار گروه تقسیم‌بندی کرد: (۱) آنتی‌بادی‌های علیه DNA و (۲) آنتی‌بادی‌های علیه هیستون‌ها، (۳) آنتی‌بادی‌های علیه پروتئین‌های غیر هیستونی متصل به RNA و (۴) آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای. متداول‌ترین روش مورد استفاده جهت شناسایی ANAها ارزیابی غیرمستقیم ایمونوفلورسانس

سنی احتمال ایجاد آن وجود دارد حتی در سنین خردسال. همانند قاطبه بیماری‌های خود ایمنی، SLE به‌طور غالب، جنس مؤنث را درگیر می‌کند و نسبت زن به مرد در این بیماری در سنین تولدمثلی زنان (۱۷ تا ۵۵ سال)، ۹ به ۱ است. از طرفی نسبت زن به مرد در این بیماری برای سنین کودکی و سنین بالای ۶۵ سال، ۲ به ۱ است. شیوع این بیماری در سیاه‌پوست‌ها و هیسپانیک‌ها (اسپانیولی‌های آمریکای لاتین) ۲ تا ۳ برابر بیشتر از سفیدپوست‌ها است.

#### طیف اتوانتی‌بادی‌ها در SLE

شاه‌علامت SLE، تولید اتوانتی‌بادی‌ها است. برخی آنتی‌بادی‌ها علیه اجزای سیتوپلاسمی و هسته‌ای‌اند در حالی که سایرین علیه آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های خونی. فارغ از ارزش این



شکل ۵-۲۲ الگوهای رنگ‌پذیری آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای. (A) رنگ‌پذیری منتشر یا هموزن هسته‌ها، معمولاً در حضور آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA، نوکلئوزوم‌ها و هستیون‌ها دیده می‌شود و در SLE شایع است. (B) الگوی نقطه‌نقطه معمولاً نشانگر وجود آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای گوناگون از جمله Sm و RNP است. (C) الگوی رنگ‌پذیری سانترومری در مواردی از اسکروز سیستمیک، شوگرن و غیره دیده می‌شود. (D) الگوی هستکی در حضور آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های هسته‌ای شایع است.

- الگوی رنگ‌پذیری سانترومری بیانگر حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی سانترومرها است. این الگو، اغلب در افراد مبتلا به اسکروز سیستمیک دیده می‌شود.
- الگوی رنگ‌پذیری نقطه‌نقطه<sup>۱</sup> به وجود نقاط هم اندازه اتلاق می‌شود. این الگو، یکی از متداول‌ترین الگوهای است که با میکروسکوپ فلوئورسنت دیده می‌شود و بنابراین کمترین ویژگی را دارد. این الگو نشان‌دهنده حضور آنتی‌بادی‌هایی علیه ساختارهای غیر DNA ای هسته است، ساختارهایی همچون آنتی‌ژن Sm، ریبونوکلئوپروتئین و آنتی‌ژن‌های واکنشگر SS-A و SS-B.
- (IFA) است که اتوآنتی‌بادی‌هایی را که به آنتی‌ژن‌های هسته‌ای مختلف از جمله DNA، RNA و پروتئین‌ها متصل می‌شوند غربالگری می‌نماید. در IFA چندین الگوی رنگ‌پذیری دیده می‌شود (شکل ۵-۲۲):
- الگوی رنگ‌پذیری منتشر یا هموزن (یکدست)، معمولاً بیانگر حضور آنتی‌بادی علیه کروماتین‌ها، هستیون‌ها و گاهی DNA در رشته‌ای است.
- الگوی رنگ‌پذیری حلقه‌ای یا محیطی در اغلب اوقات بیانگر حضور آنتی‌بادی علیه DNA دو رشته‌ای و در برخی اوقات بیانگر حضور آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های پوشش هسته‌ای است.

1- Speckled

شکست روشن نیست اما هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی در این فرآیند نقش دارند.

### فاکتورهای ژنتیکی

چندین سری از شواهد از وجود استعداد ژنتیکی ابتلا به SLE حمایت می‌کند:

- نسبت‌های خانوادگی. اعضای خانواده فرد مبتلا به SLE شانس افزایش یافته‌ای برای ابتلا دارند و تا حدود ۲۰٪ فامیل‌های درجه یک غیر مبتلا، اتوانتی‌بادی دارند. شانس ابتلا در دوقلوهای یک تخمی ۲۵٪ و در دوقلوهای دوتخمی ۱-۳٪ است.
- **HLA**. خطر نسبی<sup>۱</sup> برای افراد دارای HLA-DR2 یا HLA-DR3، ۲ تا ۳ است و اگر هر دو HLA همزمان وجود داشته باشند این خطر حدود ۵ است.
- سایر ژن‌ها. نقص ژنی در مسیر کلاسیک پروتئین‌های کمپلمان، خصوصاً C1Q، C2 یا C4 در حدود ۱۰٪ بیماران SLE دیده می‌شود. نقص کمپلمانی ممکن است منجر به پاکسازی ناقص کمپلکس‌های ایمنی و سلول‌های آپوپتوز شده شود و متعاقباً تحمل سلول‌های B مختل گردد. پلی‌مورفیسم گیرنده Fc مهاری (FcγRIIB) در برخی بیماران توصیف شده است، این گیرنده ممکن است در کنترل فعال‌سازی سلول‌های B نقش داشته باشد. با مطالعات ارتباطات گسترده ژنی (GWAS) ژن‌های بیشتری نیز دخیل دانسته شده‌اند اما نحوه دخالت آنها در ایجاد بیماری مشخص نیست.

### عوامل محیطی

شواهد بسیاری وجود دارد که عوامل محیطی در پاتوژنز SLE دخیل‌اند:

- مواجهه با اشعه UV، در بسیاری از افراد مبتلا منجر به بدتر شدن بیماری می‌شود. تابش UV ممکن است سبب القای آپوپتوز شود و همچنین از طریق افزایش معرفی DNA به وسیله TLRها، DNA را ایمونوژن کند. به علاوه، UV می‌تواند واسطه ایجاد پاسخ ایمنی باشد. مثلاً از طریق تحریک کراتینوسیت‌ها جهت تولید IL-1، سبب پیشبرد التهاب شود.
- تورش جنسیتی SLE تا حدی مربوط به عملکرد هورمون‌های جنسی و تا حدی مربوط به ژن‌های موجود در کروموزوم‌های X (مستقل از اثرات هورمونی) است.

• الگوی رنگ‌پذیری هستگی به وجود چند نقطه مجزای فلونورسانت درون هسته اتلاق می‌شود و بیانگر وجود آنتی‌بادی‌هایی علیه RNA است. این الگو اغلب در بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک دیده می‌شود.

الگوهای فلونورسانت دقیقاً اختصاصی نوع خاصی از آنتی‌بادی نیستند و از آنجا که امکان حضور چندین نوع آنتی‌بادی بالاست، ترکیبی از این الگوها می‌تواند وجود داشته باشد. تلاش‌هایی در حال انجام است که سنجش‌های کمی آنتی‌بادی‌های اختصاصی، علیه ساختارهای مختلف، جایگزین بررسی‌های میکروسکوپی شود. در حقیقت می‌توان به وسیله سنجش‌های کمی، آنتی‌بادی‌های علیه DNA دو رشته‌ای و همچنین آنتی‌ژن اسمیت (Sm) را شناسایی کرد و در حال حاضر این سنجش برای SLE تشخیصی است. با این حال الگوهای رنگ‌پذیری کماکان ارزش تشخیصی دارند.

### سایر اتوانتی‌بادی‌ها

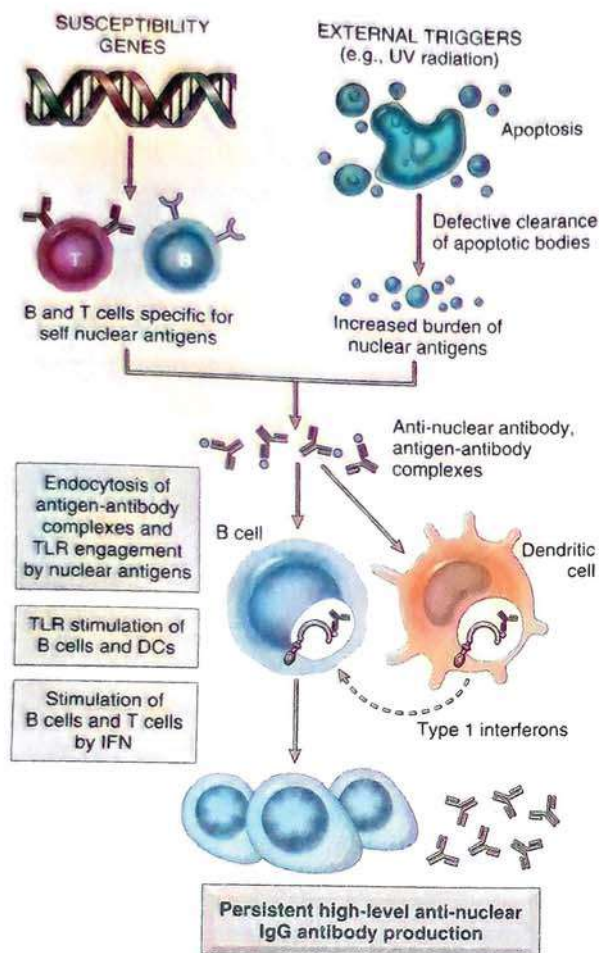
علاوه بر ANAها، بیماران لوپوس، آنتی‌بادی‌های دیگری نیز دارند (مثلاً علیه سلول‌های خونی همچون RBCها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌ها). آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید در ۳۰-۴۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس دیده می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها علیه اپی‌توپ‌هایی از پروتئین‌های پلازما ساخته می‌شوند، زمانی که پروتئین‌ها با فسفولیپیدها تشکیل یک کمپلکس داده باشند. آنتی‌بادی‌هایی که علیه کمپلکس فسفولیپید- $\beta_2$ -گلیکوپروتئین ساخته شده‌اند با آنتی‌ژن کاردیولپین نیز واکنش می‌دهند، این آنتی‌ژن در آزمایش سرولوژی سیفیلیس وجود دارد، در نتیجه افراد مبتلا به لوپوس ممکن است نتیجه آزمایش سرولوژی سیفیلیس‌شان مثبت کاذب شود. مدت زمان ترومبوپلاستین نسبی<sup>۱</sup> (PTT) نوعی آزمایش لخته شدن خون است که در آزمایشگاه انجام می‌شود، از آنجایی که این تست نیازمند فسفولیپیدها است، ممکن است افراد دارای لوپوس PTT طولانی داشته باشند. در نتیجه بعضی اوقات به این آنتی‌بادی‌ها "ضد انعقادهای لوپوسی" می‌گویند. علی‌رغم PTT طولانی در آزمایشگاه، افراد مبتلا به لوپوس دچار عوارض مربوط به انعقاد بیش از حد (نظیر ترومبوز) می‌شوند، به این حالت وضعیت بیش انعقادی می‌گویند (فصل ۴).

### بیماری‌زایی

نقش اصلی در SLE، شکست در مکانیسم‌هایی است که وضعیت تحمل خودی را حفظ می‌کنند. همانند اغلب بیماری‌های خودایمنی

1- partial thromboplastin time

2- odds ratio



شکل ۲۳-۵ مدل بیماری‌زایی لوپوس اریتماتوی سیستمیک. استعداد ژنتیکی و مواجهه سبب نقص در تحمل نسبت به خود و پایداری آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شود. نتیجه این قضیه، پاسخ آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی است که این پاسخ توسط عملکرد اسیدهای نوکلئیک بر سلول‌های دندریتیک (DC) و سلول‌های B و تولید اینترفرون نوع ۱، تقویت می‌شود. *TLR*، گیرنده‌های شبه *Toll*.

ایمونولوژیک در SLE (هم ناهنجاری‌های اثبات شده و هم ناهنجاری‌های محتمل دانسته شده) پیچیده و گوناگون‌اند. با این حال می‌توان با استفاده از نتایج حاصله از مطالعات انسانی و حیوانی، مدلی فرضیه‌ای برای نحوه بیماری‌زایی SLE مطرح کرد (شکل ۲۳-۵). تابش UV و سایر عوامل آسیب‌رسان محیطی به آپوپتوز سلول‌ها منجر می‌شوند. پاکسازی ناکافی بقایای حاصل از هسته این سلول‌ها، به حجم زیادی از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای منتج می‌شود. از طرفی، اشکالات زمینه‌ای موجود در لنفوسیت‌های B و T، منجر به نقص در فرآیند تحمل خودی می‌شود. این لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی تحریک می‌شوند و علیه این

داروهایی همچون هیدرالازین، پروکاین آمید و D-پنی‌سیلامین می‌توانند سبب القای اختلال شبه SLE شوند.

### فاکتورهای ایمونولوژیک

مطالعات اخیر بر روی مدل‌های حیوانی و افراد مبتلا به SLE نشان داده است که چندین خطا و نقص ایمونولوژیکی بهین شکل تجمع، سبب فعال شدن پایدار و کنترل‌نشده لنفوسیت‌های واکنشگر علیه خود می‌شود.

- شکست در مکانیسم تحمل خودی سلول‌های B ناشی از حذف ناکامل لنفوسیت‌های B واکنشگر علیه خود، در مغز استخوان یا نقص در مکانیسم‌های تحمل محیطی می‌باشد.
- سلول‌های T کمک‌کننده  $CD4+$  که علیه آنتی‌ژن‌های نوکلئوزومی اختصاصی شده‌اند نیز از سیکل و فرآیند تحمل خودی فرار کرده و در تولید اتوآنتی‌بادی‌های با تمایل بالا که منجر به بیماری می‌شوند، شرکت می‌جویند. اتوآنتی‌بادی‌های SLE، آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول T هستند که در مراکز زایا تولید می‌شوند و افزایش تعداد سلول‌های T کمک‌کننده فولیکولار در خون بیماران SLE دیده شده است.

- اینترفرون نوع I، در SLE، سلول‌های خونی نشانگرهایی دارند که بیانگر مواجهه با اینترفرون  $\alpha$  ( $IFN-\alpha$ ) است، این اینترفرون نوعی اینترفرون نوع I است که عمدتاً توسط DC‌های پلاسماستوتیوید ساخته می‌شود. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که این سلول‌ها در بیماران مبتلا به SLE، مقادیر بیش از حدی از  $IFN-\alpha$  تولید می‌کنند.

- پیام‌های TLR. مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که TLRهایی که DNA و RNA را شناسایی می‌کنند (خصوصاً TLR9 آبی که DNA و TLR7 آبی که RNA را شناسایی می‌کند)، سیگنال‌هایی را تولید می‌کنند که سبب فعال شدن سلول‌های B می‌شود که علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی اختصاصی شده‌اند.

- از سیتوکاین‌های دیگری که ممکن است در فعال‌سازی تنظیم‌نشده سلول B نقش داشته باشند، BAFF عضو خانواده TNF است که بقای سلول‌های B را بیشتر می‌کند. در برخی بیماران و مدل‌های حیوانی، افزایش تولید BAFF گزارش شده است؛ و با استفاده از آنتی‌بادی‌ای که BAFF را بلوک کند، پژوهشگران توانسته‌اند موفقیتی نسبی در درمان SLE در مدل‌های آزمایشگاهی به دست آورند.

### مدلی برای نحوه بیماری‌زایی (SLE)

از بحث انجام شده مشخص گشت که ناهنجاری‌های

آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی می‌سازند. کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی حاصله، به گیرنده‌های Fc روی سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک متصل می‌شوند و برخی از آنها وارد سلول‌ها می‌شوند. اجزای آنتی‌ژن‌های هسته‌ای، TLRها را درگیر می‌کنند و با تحریک سلول‌های B منجر به تولید آنتی‌بادی‌های بیشتر می‌شوند. همچنین TLR، سلول‌های دندریتیک را فعال می‌کند تا اینترفرون و سایتوکاین‌های دیگر را تولید کنند. این سایتوکاین‌های تولیدی، پاسخ ایمنی را تقویت می‌کنند و آپوپتوزهای بیشتر را سبب می‌شوند. نتیجه خلاصه‌شده این اتفاقات، چرخه‌ای از رهاسازی آنتی‌ژن و فعال شدن ایمنی است که به تولید هرچه بیشتر اتوآنتی‌بادی‌های با تمایل بالا منتج می‌شود.

### مکانیسم‌های آسیب بافتی

اتوآنتی‌بادی‌های مختلف عامل اغلب ضایعات SLEاند.

- اغلب ضایعات سیستمیک توسط کمپلکس‌های ایمنی می‌شوند (افزایش حساسیت نوع III). کمپلکس‌های DNA - آنتی DNA را می‌توان در گلومرول‌ها و عروق کوچک این افراد پیدا کرد. سطح پایین کمپلمان سرم (ثانویه به مصرف پروتئین‌های کمپلمان) و رسوب گرانولار کمپلمان‌ها و ایمونوگلوبولین‌ها در گلومرول‌ها، از این تئوری که ماهیت این بیماری به علت کمپلکس ایمنی است، حمایت می‌کند. ارتشاح سلول‌های T در کلیه، به کرات در این بیماری دیده می‌شود اما نقش آن در تخریب بافتی به‌طور کامل روشن نیست.

- اتوآنتی‌بادی‌های مختلف در بیماری‌زایی و تظاهرات بالینی SLE نقش دارند (نوع II افزایش حساسیت). اتوآنتی‌بادی‌های علیه RBCها، WBC و پلاکت‌ها، این سلول‌ها را آپسونیزه کرده و با پیشبرد آپوپتوز این سلول‌ها، منجر به سیتوپنی می‌شود. شواهدی وجود ندارد که نشان دهد ANAها (که در تشکیل کمپلکس‌های ایمنی دخیل‌اند) می‌توانند به درون سلول‌های دست نخورده نفوذ کنند. اما اگر هسته سلول در معرض قرار بگیرد، ANAها می‌توانند به آن متصل شوند. در بافت‌ها، همه سلول‌های آسیب‌دیده، با DNA واکنش می‌دهند و الگوی کروماتینی خود را از دست داده و هموژن می‌گردند؛ به این‌ها "اجسام LE" یا اجسام هماتوکسیلین گفته می‌شود. مرتبط با همین پدیده، ما می‌توانیم سلول‌های LE را در خون این افراد، در محیط آزمایشگاه مشاهده کنیم. سلول LE، در حقیقت یک فاگوسیت است (نوتروفیل یا ماکروفاژ) که هسته سلول آسیب‌دیده را بلعیده است. در گذشته، یافتن سلول LE، نوعی تست برای SLE بود. اما با

- وجود تکنیک‌های جدید در شناسایی ANAها، این آزمایش به تاریخ پیوسته است. گاهی وقت‌ها سلول‌های LE در افیوژن پریکاردی یا پلوری بیماران یافت می‌شود.
- سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید. بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید ممکن است دچار ترومبوزهای وریدی یا شریانی شوند، که این امر ممکن است با سقط‌های خود به خودی و ایسکمی‌های موضعی مغزی و چشمی در ارتباط باشد. این مجموعه از ویژگی‌های بالینی مرتبط با لوپوس را سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید می‌گویند. مکانیسم‌های ترومبوز مشخص نیست ولی آنتی‌بادی ضد فاکتورهای انعقادی، پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را مسئول ایجاد این ترومبوزها فرض می‌کنند (فصل ۴). برخی بیماران این آنتی‌بادی‌ها و سندرم‌های بالینی آن را دارند بدون اینکه مبتلا به لوپوس باشند. به بیماران این آنتی‌بادی‌ها و سندرم‌های بالینی آن را دارند بدون اینکه مبتلا به لوپوس باشند. به بیماری این بیماران سندرم اولیه آنتی‌بادی ضد فسفولیپید می‌گویند (فصل ۴).

- علت تظاهرات عصبی - روانی SLE (neuropsychiatric) را عبور آنتی‌بادی‌ها از سد خونی - مغزی و واکنش آنها با نورون‌ها و گیرنده‌های انتقال دهنده عصبی گوناگون می‌دانند. اگرچه این مسئله احتمالاً در همه موارد صادق نیست و مکانیسم‌های دیگری نیز پیشنهاد شده است که شامل عوامل ایمنی دیگر، از جمله سایتوکاین‌ها می‌شوند و این سایتوکاین نیز ممکن است در اختلالات شناختی و سایر ناهنجاری‌های CNSهای SLE، نقش داشته باشند.

### ریخت‌شناسی

SLE یک بیماری عمومی با تظاهرات متغیر است. درصد شیوع درگیری ارگان‌های مختلف در جدول ۱۲-۵ آمده است. شاخص‌ترین تغییرات ریخت‌شناسی در نتیجه رسوب مجموعه‌های ایمنی در عروق خونی، کلیه‌ها، بافت همبند و پوست به وجود می‌آید.

عروق خونی. یک واسکولیت نکروزدهنده حاد که مویرگ‌ها، سرخرگ‌های کوچک و آرتریول‌ها را مبتلا می‌سازد ممکن است در هر بافتی وجود داشته باشد. مشخصه این آرتریت وجود نکروز و ته‌نشست‌های فیبرینوئید در درون جدار رگ‌ها است. در مراحل مزمن، رگ‌های درگیر دستخوش ضخیم‌شدگی فیبرو همراه با تنگ‌شدگی مجرای داخلی می‌شوند.

## جدول ۵-۱۲ تظاهرات پساتولوژیک و بالینی لوپوس ارستوماتوی سیستمیک

تظاهرات بالینی	شیوع در بیماران (%)
هماتولوژیک	۱۰۰
آرتريت، درد مفاصل یا درد عضلانی	۸۰-۹۰
پوست	۸۵
تب	۵۵-۸۵
خستگی	۸۰-۱۰۰
کاهش وزن	۶۰
کلیوی	۵۰-۷۰
عصبی-روانی	۲۵-۳۵
پلوریت	۴۵
پریکاردیت	۲۵
گوارشی	۲۰
پدیده رینود	۱۵-۴۰
چشمی	۵-۱۵
نوروپاتی محیطی	۱۵

\* این درصدها حدودی است و احتمالاً در سن، جنس و نژادهای مختلف متفاوت است.

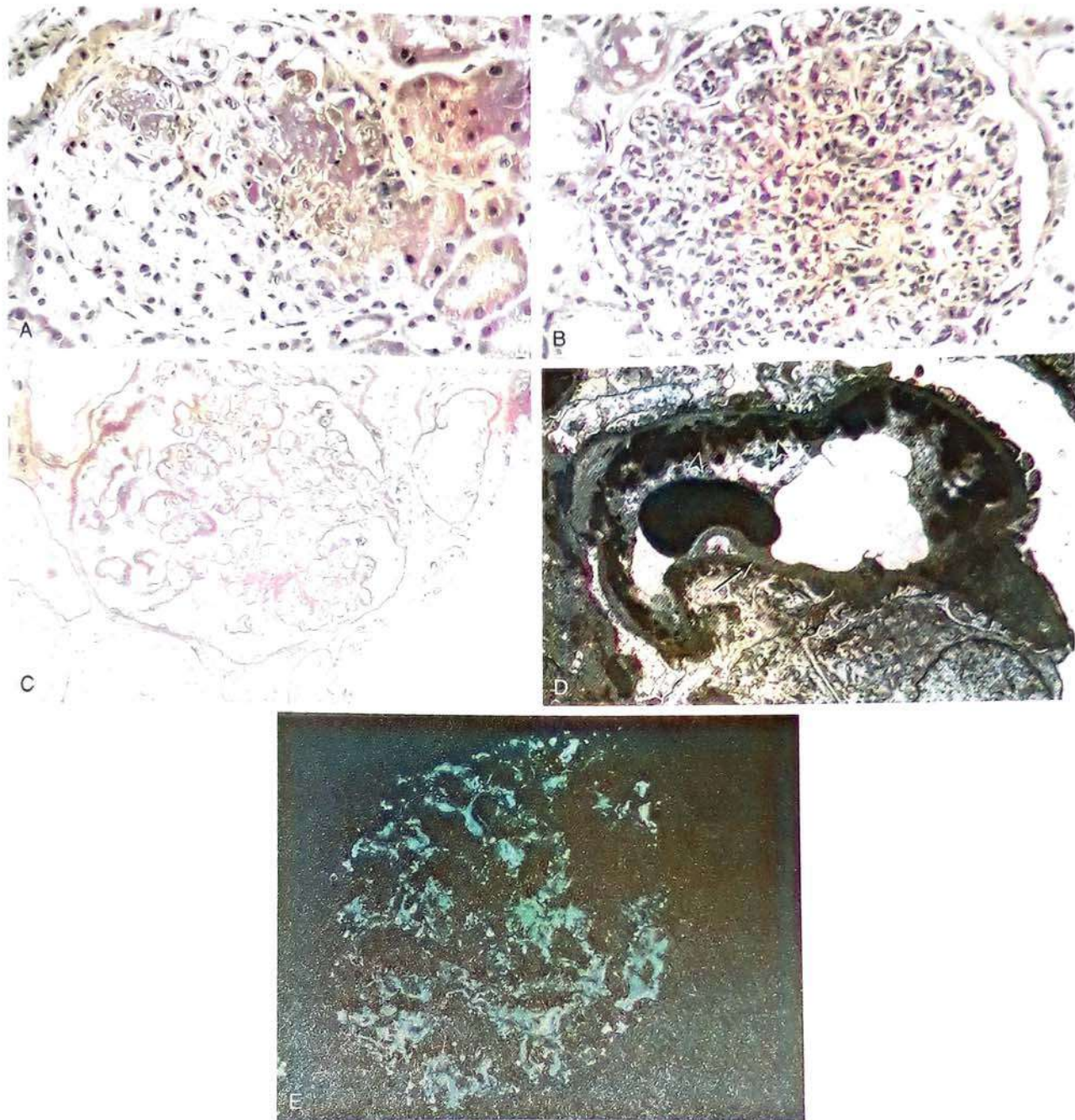
• نفریت لوپوسی مزانژریال پرولیفراتیو (کلاس II). مشخصه آن تکثیر سلول‌های مزانژریال است که اغلب با انباشته شدن ماتریکس مزانژریال و رسوب گرانولار مزانژیومی ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلکس‌ها، همراهی دارد و مویرگ‌ها گلودرولی درگیر نشده باقی مانده‌اند.

• نفریت لوپوسی فوکال (کلاس III). به صورت درگیری کمتر از ۵۰٪ گلودرول‌ها تعریف می‌شود. ضایعات ممکن است سگمنتال (تنها قسمتی از گلودرول درگیر شده است) یا گلوبال (همه گلودرول درگیر است) باشد. در گلودرول درگیر ممکن است ادم و تکثیر سلول‌های اندوتلیال و مزانژیومی، به همراه تجمع لوکوسیت‌ها رخ دهد. همچنین گلودرول درگیر ممکن است دچار نکروز مویرگی و ترومبوز هیالینی شود. همچنین در اغلب موارد، همراه نکروز کانونی (فوکال) و تشکیل هلال، تکثیر خارج مویرگی هم وجود دارد (شکل ۲۴A-۲). تظاهرات بالینی این کلاس از هم‌چواری و پروتئینوری خفیف تا نارسایی کلیوی حاد متفاوت است. در زمان فعال بودن بیماری، کست RBC در ادرار شایع است. برخی از بیماران به سمت گلودرولونفریت منتشر پیشرفت می‌کنند. ضایعات التهابی فعال (یا پرولیفراتیو) ممکن است به طور کامل بهبود یافته یا به سمت اسکار گلودرولی سگمنتال یا گلوبال مزمن پیشرفت کنند.

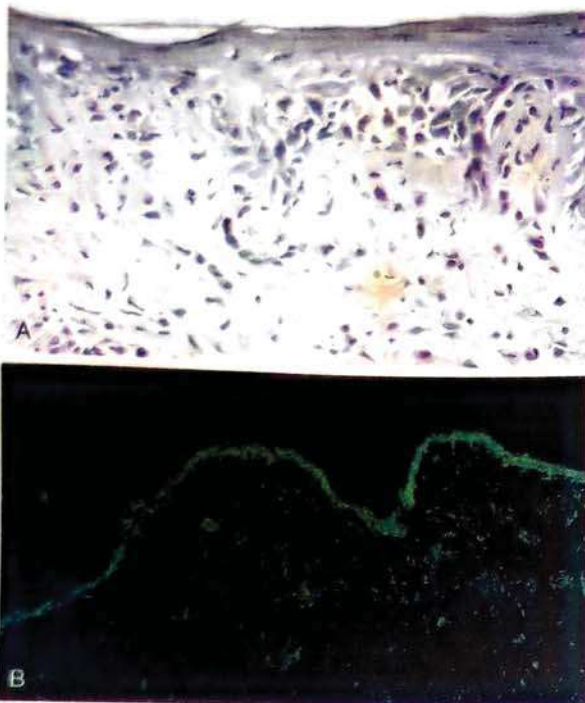
• نفریت لوپوسی منتشر (کلاس IV). شایع‌ترین و شدیدترین فرم نفریت لوپوسی است. ضایعات شبیه کلاس III است اما در وسعت ضایعات تفاوت وجود دارد؛ در نفریت لوپوسی منتشر، نیم یا بیش از نیمی از گلودرول‌ها درگیراند. در گلودرول‌های درگیر، تکثیر اندوتلیال، مزانژریال و اپی‌تلیال دیده می‌شود (شکل ۲۴C-۵) و در نهایت تولید سلولی هلال‌ها، سبب پر شدن فضای مزمن می‌شود. رسوب زیر اندوتلیالی کمپلکس ایمنی ممکن است سبب ضخیم‌شدگی دور تا دور دیواره مویرگ‌ها شود که به این ساختار در بررسی با میکروسکوپ نوری، 'حلقه سیمی' می‌گویند (شکل ۲۴C-۵). کمپلکس‌های ایمنی را می‌توان به سادگی با میکروسکوپ الکترونی و فلوئورسانس مشاهده کرد (شکل ۲۴D-۵ و ۲۴E-۵). ضایعات ممکن است به

کلیه‌ها تا ۵۰٪ بیماران SLE، درگیری بالینی قابل توجه کلیه دارند و در حقیقت اگر کلیه توسط میکروسکوپ الکترونی و ایمونوفلوئورسانس مورد بررسی قرار بگیرد، همیشه شواهدی از غیر طبیعی بودن را دارد. درگیری کلیوی چندین شکل دارد و این اشکال درگیری با رسوب کمپلکس ایمنی، گلودرول‌ها ارتباط دارند. طبق الگوی که در حال حاضر مورد توافق است، شش الگوی بیماری گلودرولی وجود دارد. لازم به تذکر است که بین این کلاس‌ها هم‌پوشانی وجود دارد و ممکن است یک ضایعه‌ای در یک زمان در یک کلاس و در زمان دیگر در کلاس دیگری طبقه بندی شود. بنابراین تعیین درصدهایی که نشان‌دهنده وجود هر کدام از این کلاس‌ها در بیماران باشد، دشوار است. به این بسنده می‌کنیم که بگوییم کلاس I شایع‌ترین و کلاس IV شایع‌ترین الگو است.

• نفریت لوپوسی مزانژریال حداقل (کلاس I). بسیار شایع است و مشخصه آن رسوب کمپلکس ایمنی در مزانژیوم است که توسط میکروسکوپ الکترونی و فلوئورسانس دیده می‌شود اما در بررسی با میکروسکوپ نوری، تغییرات ساختاری وجود ندارد.



شکل ۲۴-۵. A. نفریت لوپوسی. B. نفریت لوپوسی منتشر. به افزایش کلی تعداد سلول‌ها در گلومرول دقت کنید (رنگ آمیزی H&E). C. خارج مویرگی در این بیمار برجسته نیست. D. نمای میکروسکوپ الکترونی از یک حلقه مویرگی گلومرول کلیوی در بیمار مبتلا به نفریت SLE. تجمع دندس ساب‌اندوتلیال "حلقه‌های سیمی" که تجمعات گسترده ساب‌اندوتلیال از کمپلکس‌های ایمنی دست نشان می‌دهد (رنگ آمیزی اسید شیف). E. تجمع آنٹی‌بادی IgG با الگوی گرانولر که توسط ایمونوفلورسانس تشخیص داده شده است (نوک پیکان‌ها) بر روی غشای پایه (پیکان).



شکل ۲۵-۵ لوپوس اریتماتوی سیستمیک که پوست را درگیر کرده است. A. برش رنگ آمیزی شده با هاتوکسیلین - ائوزین که نشان دهنده تخریب میعانی لایه قاعده‌ای اپی‌درم و ادم در پیوستگاه درم و اپی‌درم است. B. عکس گرفته شده توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس که نمونه مربوط به آن برای IgG رنگ آمیزی شده است، نمایانگر ته‌نشست‌هایی از ایمونوگلوبولین در امتداد پیوستگاه درم و اپی‌درم می‌باشد.

کمپلمان در طول پیوستگاه درم - اپی‌درم، دیده می‌شود (شکل ۲۵B-۵)؛ این یافته‌ها ممکن است در پوست غیر درگیر نیز یافت شود. این یافته برای SLE تشخیصی نیست و گاهی در اسکلو‌درمی و درماتومیوزیت هم دیده می‌شود. درگیری مفاصل به‌طور معمول به صورت نوعی سینوویت غیراروزیو با دفورمیتی اندک است که از آرتریت دفورمیتی دهنده RA متفاوت است.

درگیری دستگاه عصبی مرکزی (CNS). با وجود اینکه در گذشته تصور می‌شد، تظاهرات عصبی - روانی SLE به علت واسکولیت حاد است اما بعداً دیده شد که در بررسی‌های بافت‌شناسی سیستم عصبی این بیماران، واسکولیت قابل توجه بسیار نادر است. در عوض، برخی

سمت اسکار گلومرول پیشرفت کنند. بیمارانی که نفریت لوپوسی منتشر دارند معمولاً علامت‌دار بوده و هماچوری و پروتئینوری دارند. هیپرتانسیون و نارسایی کلیه خفیف تا شدید نیز شایع است.

- **نفریت لوپوسی غشایی (مامبرانوس) (کلاس V).** مشخصه آن ضخیم شدگی منتشر دیواره‌های مویرگی به علت رسوب کمپلکس‌های ایمنی در فضای زیرای تلیالی است که این فرآیند مشابه نفروپاتی ایدیوپاتیک غشایی است که در فصل ۱۴ توضیح داده شده است. به طور معمول در همراهی با کمپلکس‌های ایمنی، تولید افزایش یافته ماده شبه غشای پایه دیده می‌شود که منجر به ظهور 'حفره‌ها' و 'دندان‌ها' در رنگ آمیزی نقره می‌شود. این ضایعه عموماً با پروتئینوری شدید یا سندرم نفروتیک همراهی دارد و ممکن است همزمان با نفریت لوپوس منتشر یا فوکال نیز دیده شود.

- **نفریت لوپوسی اسکروزان پیشرفته (کلاس VI).** مشخصه آن اسکروز بیش از ۹۰٪ گلومرول‌ها است که بیانگر بیماری کلیوی مرحله آخر است.

تغییرات اینترستیشیال و توبولی وجود دارد. به ندرت ممکن است ناهنجاری غالب، ضایعات توبولواینترستیشیال باشد. در بسیاری از بیماران نفریت لوپوس، کمپلکس‌های ایمنی مجزایی در غشاهای پایه مویرگ‌های توبولی یا اطراف توبولی دیده می‌شود. برخی اوقات، فولیکول‌های به خوبی سازمان یافته سلول B در اینترستیشیوم یافت می‌شود که ممکن است منجر به اتوآنتی‌بادی‌ها باشد.

پوست. بثورات اریتماتوی مشخص بر روی برآمدگی گونه‌ها و پل بینی، که طرحی به شکل پروانه ایجاد می‌نماید، تقریباً در نیمی از بیماران مشاهده می‌شود، اما بثورات مشابهی ممکن است بر روی اندام‌ها یا تنه مشاهده شود. کهیر، تاول، ضایعات ماکولوپاولار و زخم نیز ممکن است وجود داشته باشد. مواجهه با نور آفتاب می‌تواند محرک یا تشدیدگر اریتم باشد. از نظر بافت‌شناسی، تخریب میعانی لایه قاعده‌ای اپی‌درم، در مناطق درگیر دیده می‌شود (شکل ۲۵A-۵) در درم، درجات مختلفی از ادم و التهاب دور عروقی می‌تواند وجود داشته باشند. واسکولیت به همراه نکروز فیبرینوئید ممکن است غالب باشد. در بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس، رسوب ایمونوگلوبولین و



شکل ۲۶-۵ اندوکاردیت لیمن - ساکس دریچه میترال در لویوس ارتیماتو. وژتاسیون‌هایی که به حاشیه لت ضخیم شده دریچه چسبیده‌اند؛ پیکان نشان داده شده است.

ضخیم‌شدگی کپسول و هیپرپلازی فولیکولار است. در شریان‌های پنی‌سیلاری مرکزی ممکن است اینتیمای سلول‌های عضله صاف، دچار هیپرپلازی متحد‌المرکز شود که به این ضایعات، ضایعات پیازی نیز می‌گویند. ریه، علاوه بر پلوریت و افیوژن پلور، برخی موارد بیماران دچار عارضه‌هایی همچون فیبروز بینابینی مزمن و هیپرتانسیون ریوی ثانوی می‌شوند.

سایر اندام‌ها و بافت‌ها، وجود اجسام LE (یا اجسام هماتوکسیلین) در مغز استخوان، قویاً مطرح‌کننده SLE است. گره‌های لنفاوی ممکن است به علت هیپرپلازی فولیکول‌های سلول B بزرگ شوند یا حتی به سبب واسکولیت، لنفادنیت نکروزان حادث شود.

#### تظاهرات بالینی

SLE نوعی بیماری چند سیستمی است که تظاهرات بالینی بسیار متغیری دارد و تشخیص آن بر اساس مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی، سرولوژیک و مورفولوژیک تشخیص داده می‌شود (جدول ۱۰-۵ را ببینید). این بیماری می‌تواند به صورت حاد و یا بطئی آغاز شود. معمولاً بیمار زن جوانی است که برخی

اوقات انسداد غیر التهابی عروق کوچک به وسیله تکثیر اینتیمای دیده می‌شود که این تکثیر ممکن است به علت آسیب اندوتلیال به وسیله اتوآنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی باشد.

**پریکاردیت و درگیری سایر حفره‌های سروزی.** التهاب غشاهای سروزی ممکن است حاد، تحت حاد یا مزمن باشد. طی فاز حاد، برخی اوقات سطوح مزوتلیال با آگزودای فیبرینی پوشیده می‌شود. در ادامه این غشاها ضخیم و توپر شده و با بافت فیبری کرک‌دارمانندی پوشیده می‌شود که می‌تواند به ازکارافتادگی و تخریب نسبی یا کامل غشای سروزی منجر شود. افیوژن پلوری و پریکاردی ممکن است وجود داشته باشد.

**سیستم قلبی عروقی.** درگیری قلب می‌تواند به صورت آسیب به هر یک از لایه‌های آن تظاهر کند. تا ۵۰٪ بیماران، درگیری بی‌علامت یا علامت‌دار پریکارد دارند. میوکاردیت کمتر شایع است و ممکن است سبب تاکیکاردی و ناهنجاری‌های الکتریکی قلب شود. اندوکاردیت دریچه‌ای (که به آن لیمن - ساکس نیز می‌گویند) تا پیش از مصرف گسترده استروئیدها، شایع‌تر بود. این اندوکاردیت استریل به شکل رسوبات زگیلی‌شکل منفرد یا متعدد ۱-۳ میلی‌متری، هر یک از سطوح لت‌های دریچه‌ها را می‌تواند درگیر کند (شکل ۲۶-۵). اگر بخواهیم مقایسه کنیم، وژتاسیون‌های اندوکاردیت عفونی بزرگترند درحالی‌که وژتاسیون‌های بیماری روماتیسم قلبی کوچکتر و محدود به راستایی در امتداد محل به‌هم‌رسیدن لت‌های دریچه‌ها هستند.

تعداد روزافزونی از بیماران، دچار بیماری عروق کرونر قلب می‌شوند که به صورت آنژین یا سکته قلبی تظاهر می‌یابد. این عوارض ممکن است در بیماران جوانی که مدت زیادی از بیماری آنها می‌گذرد، دیده شود و به خصوص در کسانی که با کورتیکواستروئیدها درمان شده‌اند، شایع‌تر است. نحوه بیماری‌زایی این آترواسکلروز کرونری تسهیل شده مشخص نیست ولی احتمالاً چندعاملی است. عوامل خطر آترواسکلروز همانند هیپرتانسیون، چاقی و هیپرلیپیدی در بیماران SLE، شایع‌تر از جمعیت کلی است. به‌علاوه کمپلکس‌های ایمنی و آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، می‌توانند سبب آسیب اندوتلیالی و پیشبرد آترواسکلروز شوند.

**طحال.** تظاهرات شایع در SLE، اسپلنومگالی،

### لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مزمن

لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مزمن، بیماری ای است که تظاهرات پوستی آن شبیه SLE است اما تظاهرات سیستمیک آن نادر است. مشخصه این بیماری، وجود پلاک‌های پوستی است که غالباً در ناحیه صورت و اسکالپ وجود دارند و این پلاک‌ها، درجات مختلفی از ادم، اریتم، پوسته‌ریزی، فولیکولار پلاگینگ و آتروفی پوست را از خود نشان می‌دهند. این ضایعات به‌وسیله حاشیه اریتماتو برجسته، احاطه شده‌اند. این بیماری در ۵ تا ۱۰ درصد موارد (معمولاً پس از سال‌ها) به سمت SLE پیشرفت می‌کند. از سوی دیگر، ممکن است برخی بیماران SLE، ضایعات دیسکوئید در پوست خود داشته باشند. حدود ۳۵٪ بیماران، آزمایش ANA ی ژنریک مثبت دارند اما حضور آنتی‌بادی‌های علیه DNA دورشته‌ای، نادر است. بررسی‌های ایمونوفلوروسانس بیوپسی‌های پوستی، نشان‌دهنده رسوب ایمونوگلوبولین‌ها و C3 در پیوستگاه درم و اپی‌درم در این بیماری است که این یافته مشابه یافته متناظر در بیماری SLE است.

اصطلاح لوپوس اریتماتوی پوستی تحت حاد، به گروهی از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که در طیف بین SLE و لوپوس اریتماتوی که تنها پوست را درگیر کرده است، قرار دارند. راش پوستی در این بیماری، تمایل دارد که منتشر و سطحی باشد. اکثر بیماران علایم سیستمیک خفیفی دارند که مشابه SLE است. ارتباط قوی‌ای میان آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن SS-A و ژنوتیپ HLA-DR3 وجود دارد.

### لوپوس اریتماتوی القا شده با دارو

نوعی سندرم شب SLE در بیمارانی که برخی داروها را مصرف می‌کنند، دیده می‌شود، داروهایی نظیر: هیدرالازین، پروکاین آمید، ایزونیاژید و D-پنی‌سیلامین. جالب است که داروهای ضد TNF که در درمان آرتریت روماتوئید و بیماری‌های خودایمنی دیگر سودمند است، می‌تواند سبب ایجاد لوپوس القا شده با دارو شود. بسیاری از این داروها با تولید ANA ها، خصوصاً آنتی‌بادی‌های علیه هیستون‌ها همراهی دارند. با قطع داروی مربوطه، این بیماری بهبودی می‌یابد.

### خلاصه

#### لوپوس اریتماتوی سیستمیک

- SLE یک بیماری خودایمن است که توسط آنتی‌بادی‌های خودی که علیه دیگر آنتی‌بادی‌های بدن ایجاد می‌شوند، به‌وجود می‌آید و به تشکیل مجموعه‌های ایمنی می‌انجامد.

یا تمام ویژگی‌ها زیر را دارد: راش پروانه‌ای بر روی صورت، تب، درد و بدون بد شکلی (دفورمیتی) بر روی یک یا چند مفصل، درد پلورتیک سینه و حساسیت به نور. با این حال، در بسیاری از بیماران تظاهرات بالینی SLE مخفی و گیج‌کننده هستند و ممکن است به صورت اشکالی نظیر بیماری تب‌دار با منشأ نامعلوم، یافته‌های ادراری غیرطبیعی یا بیماری مفصلی که صورت RA یا تب روماتیسمی به خود بگیرد خود را نشان دهد. ANA های ژنریک که به وسیله سنجش‌های ایمونوفلوروسانس شناسایی می‌شوند، در ۱۰۰٪ بیماران دیده می‌شوند اما این یافته برای SLE اختصاصی نیست. یافته‌های بالینی مختلف نظیر هم‌چواری، کست‌های گلبول قرمز، پروتئینوری و سندرم نفروتیک (فصل ۱۴) آئمی و ترومبوسیتوپنی از تظاهرات این بیماری است که در برخی از بیماران ممکن است مشکل بالینی غالب باشد. در بیماران دیگر تظاهرات عصبی - روانی نظیر سایکوز یا تشنج یا بیماری عروق کرونر ممکن است اختلال بالینی اصلی باشد. در سایر بیماران تظاهرات عصبی روانی نظیر سایکوز یا تشنج یا بیماری عروق کرونر ممکن است اختلال بالینی اصلی باشد. بیماران مبتلا به SLE احتمالاً به دلیل اختلال عملکرد ایمنی زمینه‌ای و درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی در معرض ابتلا به عفونت هستند. سیر بیماری متغیر و غیرقابل پیش‌بینی است. موارد نادر و حادی بوده است که طی چندین هفته تا چندین ماه سبب مرگ بیمار شده است. اغلب با درمان مناسب بیماری خود را به صورت حملات شعله‌ور شدن و خاموش شدن بیماری طی چندین سال یا حتی چندین دهه خود را نشان می‌دهد. طی حملات حاد شعله‌ور شدن افزایش تجمع کمپلکس‌های ایمنی و فعال شدن کمپلمان سبب افت سطح کمپلمان می‌شود. معمولاً حملات تشدید متعاقب آن، بیماری با کورتیکواستروئیدها یا سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی درمان می‌شوند. در برخی بیماران حتی بدون درمان، بیماری سیر خوش‌خیمی را طی می‌کند و تنها تظاهرات پوستی و هم‌چواری برای چندین سال وجود دارد. بقای ۵ ساله و ۱۰ ساله این به ترتیب حدود ۹۰٪ و ۸۰٪ است. شایع‌ترین علل مرگ عبارتند از نارسایی کلیوی و عفونت‌ها. بیماری عروق کرونر، در حال تبدیل شدن به یکی از علل مهم رگ است. بیمارانی که تحت درمان با استروئیدها و دیگر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی قرار می‌گیرند، در معرض عوارض معمول چنین داروهایی قرار دارند.

همان‌طور که گفتیم، بیماری پوستی به همراه درگیری چند سیستمی در این بیماری نسبتاً شایع است. در ادامه، دو سندرمی آورده شده است که در آنها درگیری پوستی، تظاهر منفرد یا غالب بیماری است.

آنتی‌بادی علیه SS-A با شروع زود هنگام بیماری، دوره طولانی‌تر بیماری و تظاهرات خارج غده‌ای بیماری، همچون واسکولیت پوستی و نفریت همراهی دارد. این اتوانتی‌بادی‌ها در درصد کمی از بیماران SLE نیز دیده می‌شود و بنابراین برای سندرم شوگرن تشخیصی نیستند. به علاوه، حدود ۷۵٪ بیماران فاکتور روماتوئید مثبت (نوعی آنتی‌بادی که با IgG خودی واکنش می‌دهد) و ۸۰-۵۰٪ بیماران ANA مثبت دارند.

#### روند بیماری‌زایی

نحوه بیماری‌زایی سندرم شوگرن مبهم باقی مانده است اما پاتولوژی و سرولوژی این بیماری و همراهی هر چند ضعیف آن با برخی آلل‌های HLA، همگی اشاره به نقش فعال شدن لنفوسیت‌های B و T واکنش دهنده با خود، دارد. محرک آغازگر این بیماری ممکن است که یک عفونت ویروسی غدد بزاقی باشد که سبب مرگ سلولی موضعی و آزاد شدن آنتی‌ژن‌ها گردد. در افرادی که به لحاظ ژنتیکی مستعد هستند، ممکن است سلول‌های CD4+ T و سلول‌های B ای که برای این آنتی‌ژن‌ها اختصاصی شده‌اند از پروسه تحمل خودی خارج شده و در واکنش‌های ایمنی شرکت کنند که به آسیب بافتی و گاهی فیبروز منجر شود. با این حال، نقش سایتوکاین‌های خاص یا زیرمجموعه‌های خاصی از سلول‌های T و همچنین ماهیت اتوانتی‌ژن‌هایی که توسط لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند، مشخص نشده است.

#### ریخت‌شناسی

غدد اشکی و بزاقی اهداف عمده هستند، اما سایر غدد مترشح، از جمله آنهایی که در مجاری گوارشی و تنفسی فوقانی، و واژن قرار دارند نیز ممکن است گرفتار شوند.

قدیمی‌ترین یافته بافت‌شناسی این بیماری در غدد بزاقی اصلی و فرعی، ارتشاح لنفوسیتی دور مجرای و دور عروقی بود. گاهی این ارتشاح لنفوسیتی، بسیار شدید می‌شود (شکل ۲۷-۵) و در غدد بزاقی بزرگ، ممکن است فولیکول‌های لنفوئید با مراکز زایا دیده شود. سلول‌های اپی‌تلیالی که مجاری را مفروش کرده‌اند، ممکن است هیپر پلاستیک شوند و مجاری را مسدود کنند. اتفاقات بعدی، آتروفی آسینی‌ها، فیبروز و هیالینیزه شدن است؛ حتی در مراحل پیشرفته‌تر، ممکن است پارانشیم آتروفی شده، با

• آنتی‌بادی‌های خودی اصلی و انواعی که مسئول تشکیل مجموعه‌های ایمنی هستند، علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای عمل می‌کنند. سایر آنتی‌بادی‌های خودی علیه گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و مجموعه‌های متنوع فسفولیپیدی با پروتئین‌ها واکنش می‌دهند.

• تظاهرات بیماری شامل نفریت، ضایعات پوستی و آرتریت (به علت رسوب کمپلکس‌های ایمنی) و اختلالات خونی و عصبی است.

• علایم زمینه‌ای شکست تحمل در SLE نامشخص است و می‌تواند شامل افزایش یا تداوم حضور آنتی‌ژن‌های هسته‌ای، به ارث رسیدن ژن‌های هسته‌ای و عوامل محیطی (نظیر پرتو UV که به آپوپتوز سلولی و آزاد شدن پروتئین‌های هسته‌ای می‌انجامد) باشد.

#### آرتریت روماتوئید

آرتریت روماتوئید نوعی بیماری خودایمنی است که عمدتاً مفاصل را درگیر می‌کند اما بافت‌های خارج مفصلی‌ای همچون پوست، عروق خونی، ریه‌ها و قلب نیز ممکن است درگیر شود. به علت اینکه این عمده تظاهرات این بیماری در مفاصل است، در فصل ۲۱ مورد بحث قرار گرفته است.

#### سندرم شوگرن

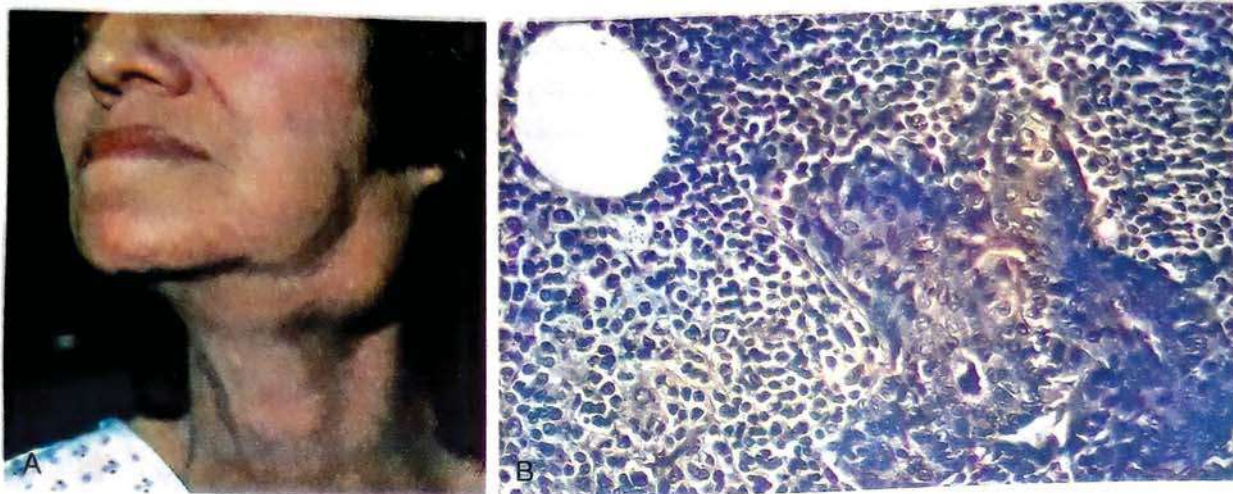
سندرم شوگرن<sup>۱</sup> یک بیماری مزمن است که مشخصه آن خشکی چشم‌ها<sup>۲</sup> (کراتوکنژکتیویت سیکا) و خشکی دهان (گزروستومی)<sup>۳</sup> به علت تخریب غدد اشکی و بزاق با میانجی‌گری ایمنی است. این بیماری به صورت یک اختلال منفرد (شکل اولیه)، که سندرم سیکا<sup>۴</sup> نیز نامیده می‌شود، یا با شیوع بیشتر در ارتباط با یک بیماری خودایمنی دیگر (شکل ثانویه) رخ می‌دهد. از میان این اختلالات مرتبط، RA از همه شایع‌تر است، اما برخی از بیماران SLE، پلی‌میوزیت، اسکلرودرمی، واسکولیت، بیماری بافت همبند مختلط یا بیماری تیروئیدی خودایمنی دارند. به طور مشخص، در غدد بزاقی و اشکی، ارتشاح متراکم لنفوسیتی دیده می‌شود که عمدتاً از سلول‌های T کمک‌کننده CD4<sup>+</sup> و تا حدی سلول‌های B از جمله پلاسماسل‌ها، تشکیل شده‌اند. بررسی‌های سرولوژیک، اتوانتی‌بادی‌ها دیده می‌شود. با استفاده از تکنیک‌های حساس، در ۹۰٪ بیماران آنتی‌بادی‌هایی علیه دو آنتی‌ژن ریبونوکلوپروتئینی SS-A(RO) و SS-B(La) (جدول ۱۱-۵ را ببینید)، شناسایی می‌شود. تیتراهای بالای

1- Sjögren's syndrome

2- keratoconjunctivitis sicca

3- xerostomia

4- sicca syndrome



شکل ۲۷-۵ سندرم شوگرن. (A) بزرگی غده بزاقی. (B) نمای بافت‌شناسی نشان‌دهنده ارتشاح شدید لنفوسیت‌ها و پلاسما سل‌ها همراه با هیپرپلازی اپی‌تلیوم مجرای غده بزاقی است.

پاروتید در نیمی از بیماران دیده می‌شود. از دیگر علائم، می‌توان به خشکی مخاط بینی، اپیستاکسی، برونشیت راجعه و پنومونی اشاره کرد. تظاهرات خارج غده‌ای، در یک‌سوم بیماران دیده می‌شود و شامل مواردی از قبیل سینویت، فیبروز ریوی و نوروپاتی محیطی می‌شود. بر خلاف SLE، ضایعات گلومرولی در شوگرن نادر است. با این حال اغلب نقص در عملکرد توبولی از جمله اسیدوز توبولی کلیوی، اوریکوزوری و فسفاتوری، دیده می‌شود و با نفریت توبولواینترسیشیال همراهی دارد (فصل ۱۴). حدود ۶۰٪ بیماران، یک اختلال خودایمنی دیگر مانند RA را دارند.

### خلاصه

#### سندرم شوگرن

- سندرم شوگرن یک بیماری التهابی است که در مراحل اولیه غدد بزاقی و اشکی را درگیر می‌سازد و به خشکی دهان و چشم‌های منتهی می‌شود.
- تصور می‌شود که علت بیماری واکنش خودایمنی سلول T علیه یک آنتی‌ژن (یا آنتی‌ژن‌های) خودی نامعلوم باشد که در این غدد بیان می‌شود و یا واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی متأثرکننده بافت‌ها در این امر دخیل باشد.

چربی جایگزین شود. در برخی موارد ممکن است که ارتشاح لنفوئیدی به قدری متراکم باشد که ظاهری شبیه لنفوم ایجاد کند. در واقع چنین بیمارانی در معرض خطر افزایش یافته ایجاد لنفوم‌های سلول B در غدد بزاقی و مکان‌های دیگر خارج از غدد بزاقی هستند (فصل ۱۲). یافته‌های بافت‌شناسی، اختصاصی یا تشخیص نیست و ممکن است نمای سیالادنیت<sup>۱</sup> مزمن ایجاد شده توسط سنگ راه تقلید کند.

کمبود یا فقدان اشک، سبب خشکی اپی‌تلیوم قرنیه شده که به التهاب، خوردگی و زخم‌شدگی آن می‌انجامد. مخاط دهان ممکن است دچار آتروفی، شقاق<sup>۲</sup> التهابی و زخم‌شدگی شود. همچنین در بینی، ممکن است خشکی و دلمه بستن اتفاق بیافتد که ممکن است به زخم‌های بینی و حتی سوراخ شدن سپتوم بینی بیانجامد.

#### ویژگی‌های بالینی

سندرم شوگرن در خانم‌های ۵۰ تا ۶۰ ساله شایع‌تر است. همان‌طور که انتظار می‌رود، علائم به علت تخریب التهابی غدد اگزوکرین (برون‌ریز) به وجود می‌آیند. کراتو کونژکتیویت سبب ایجاد تاری دید، سوزش و خارش چشم و تولید ترشحات غلیظی می‌شود که در کیسه کونژکتیوی<sup>۳</sup> تجمع می‌یابد. گزروستومی سبب سختی در بلع غذاهای سفت، کاهش حس چشایی، ترک‌ها و شقاق دهان و خشکی مخاط بوکال می‌شود. بزرگی غدد

1- sialadenitis

2- fissuring

3- conjunctival sac

## اسکلروز منتشر<sup>۱</sup> (اسکلرودرمی)

اسکلروز سیستمیک (SS) نوعی اختلال ایمنولوژیک است که طی آن فیروز گسترده در بافت‌های مختلف، بیماری عروقی و شواهد خودایمنی که عمدتاً با تولید آنتی‌بادی‌های مختلف مشخص می‌شود رخ می‌دهد. اگر چه اصطلاح "اسکلرودرمی" در بالین بیشتر استفاده می‌شود اما بهتر است این اختلال اسکلروز سیستمیک نامیده شود، چرا که ضایعات در سراسر بدن منتشر هستند. درگیری پوستی نشانه معمول در هنگام مراجعه بوده و عاقبت در حدود ۹۵٪ از بیماران پدیدار می‌شود، اما درگیری احشائی - در مجرای گوارش، ریه‌ها، کلیه‌ها، قلب و ماهیچه‌های مخطط - است که ناتوانی<sup>۲</sup> عمده را ایجاد کرده و جان بیمار را تهدید می‌کند. به بیماری محدود به پوست، اسکلرودرمی لوکالیزه نیز می‌گویند.

اسکلروز سیستمیک را می‌توان براساس سیر بالینی آن به دو گروه رده‌بندی نمود:

- اسکلرودرمی پراکنده، که مشخصه آن درگیری منتشر پوستی در زمان ظهور، همراه با پیشرفت سریع و درگیری زودرس احشائی است.
- اسکلرودرمی محدود، با درگیری پوستی نسبتاً محدود که اغلب محدود به صورت و انگشتان دست است. درگیری احشاء دیر رخ می‌دهد و از این رو بیماری در این بیماران عموماً سیر نسبتاً خوش‌خیمی دارد. این نحوه تظاهر بیماری، سندرم CREST نیز نامیده می‌شود، چرا که تظاهرات شایع آن عبارتند از کلسینوز، پدیده رینود، اختلال حرکت مری، اسکلروداکتیلی و تلانژکتازی.

### روند بیماری‌زایی

علت این بیماری ناشناخته است، اما احتمالاً بیماری ناشی از سه فرآیند به هم مرتبط است: پاسخ خودایمنی، آسیب عروقی و رسوب کلاژن (شکل ۲۸-۵).

- خودایمنی. روند محتمل این است که سلول‌های CD4+ T به نوعی آنتی‌ژن ناشناخته که در پوست تجمع می‌یابد، پاسخ می‌دهند و سایتوکاین‌هایی آزاد می‌شود که سلول‌های التهابی و فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کند. هر چند که ارتشاح التهابی‌ای که پوست را به‌طور تپیک درگیر کند، چندان شدید نیست اما این ارتشاح حاوی سلول‌های CD4+ T<sub>H</sub>2 است. سایتوکاین‌های متعددی از جمله IL-13 تولید شده توسط سلول‌های TH2 و TGF- $\beta$  تولید توسط ماکروفاژ و سایر سلول‌ها و سنتز کلاژن و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (مانند فیبرونکتین) در فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کنند. سایر سایتوکاین‌ها، لوکوسیت‌ها را به کار گرفته و

سبب پیشبرد التهاب مزمن می‌شوند. وجود آنتی‌بادی‌های مختلف، به خصوص ANAها، اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده‌ای را فراهم می‌آورد. فرض می‌شود که این آنتی‌بادی‌ها، فیروز را تحریک می‌کنند، اما شواهدی که از این ایده حمایت کند، چندان متقاعدکننده نیست.

- آسیب عروقی. بیماری عروق کوچک (microvascular) به طرز ثابتی از ابتدای سیر بیماری اسکلروز سیستمیک وجود دارد. نشانه‌های قابل توجهی مبنی بر فعال شدن و آسیب اندوتلیال در این بیماری وجود دارد. هر چند علت آسیب عروقی ناشناخته است و می‌تواند حادثه‌ای آغازگر بیماری یا نتیجه التهاب مزمن موجود در بیماری باشد. لازم به ذکر است که واسطه‌های التهابی آزاد شده توسط سلول‌های التهابی، سبب آسیب به اندوتلیوم و پلاکت‌ها می‌شود. چرخه‌های مکرر آسیب اندوتلیالی و تجمع پلاکتی، منجر به آزاد شدن فاکتورهای از اندوتلیوم و پلاکت‌ها می‌شود (همانند TGF- $\beta$  و PDGF) که این فاکتورها، محرک تکثیر اندوتلیومی و فیروز اینتیمال و دور عروقی می‌شوند. نهایتاً، تنگی گسترده عروق کوچک به آسیب ایسکمیک و اسکار منجر می‌شود. عروق ریوی در موارد بسیاری درگیر می‌شود و هیپرتانسیون ریوی حاصله، یکی از عوارض جدی این بیماری است.

- فیروز. فیروز پیشرونده‌ای که مشخصه این بیماری است احتمالاً حاصل جمع چند ناهنجاری است، از جمله ماکروفاژهای فعال شده، عملکرد سیتوکاین‌های فیروزدهنده‌ای که لکوسیت‌های ارتشاح یافته تولید می‌کنند و اسکار ناشی از آسیب ایسکمیک متعاقب ضایعات عروقی. مطالعه بر روی فیبروبلاست‌های بیماران، در محیط آزمایشگاهی بنیانگر این بوده است که نوعی ناهنجاری درون‌زاد در فیبروبلاست‌ها سبب می‌شود که مقادیر بیش از حدی کلاژن تولید کنند.

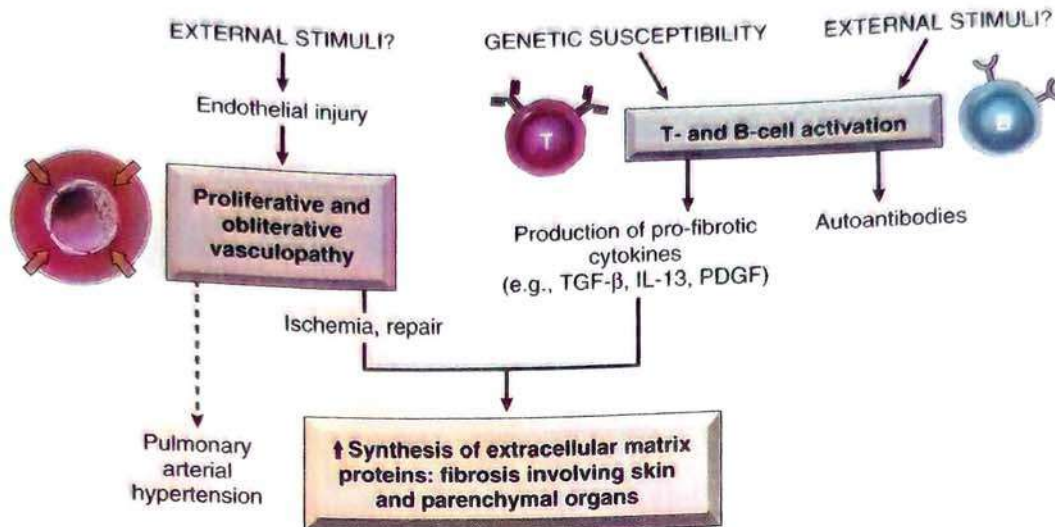
### ریخت‌شناسی

در اسکلروز سیستمیک، بارزترین تغییرات، در پوست، مجرای گوارش، سیستم اسکلتی عضلانی و کلیه رخ می‌دهند اما معمولاً ضایعاتی نیز در عروق خونی، قلب، ریه‌ها و اعصاب محیطی به وجود می‌آید.

پوست. اکثر بیماران فیروز گسترده پوست و آترونی همراه آن را دارند که معمولاً از انگشتان دست و نواحی

1- systemic sclerosis

2- morbidity (ابتلا)



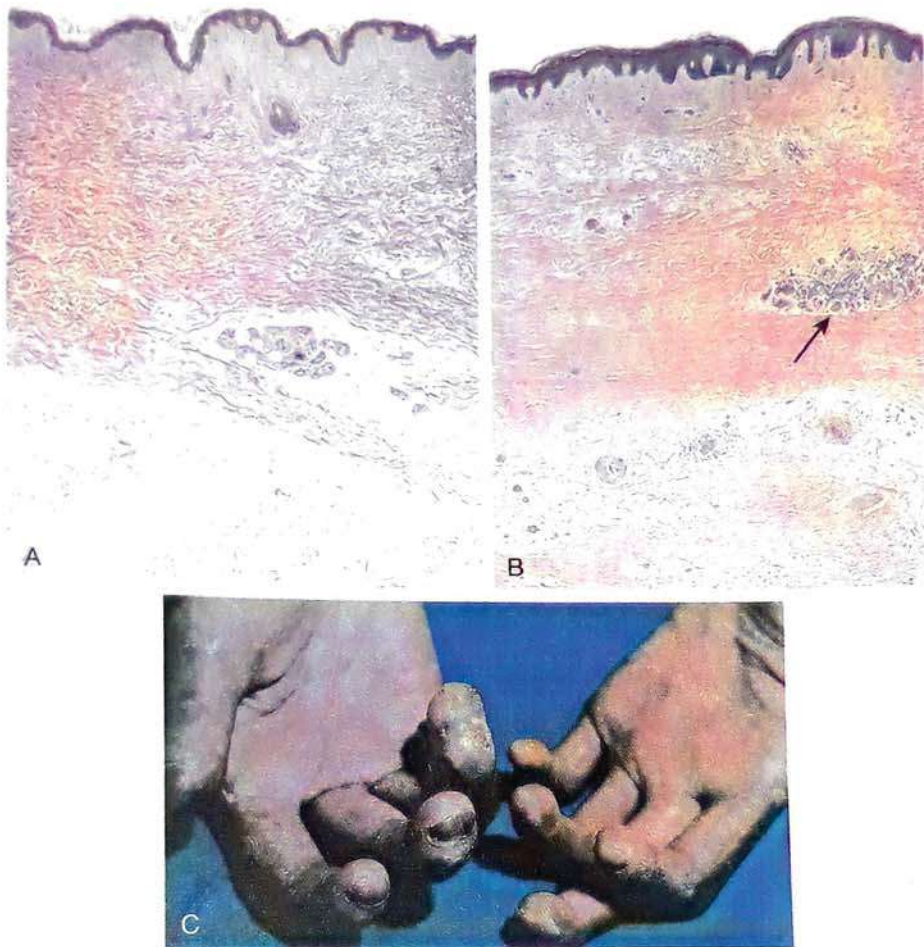
شکل ۲۸-۵ مدل بیماری‌زایی اسکروز سیستمیک. محرک‌های خارجی ناشناخته سبب اختلالات عروقی و فعال شدن ایمنی در افراد مستعد از نظر ژنتیک می‌شوند و هر دو به فیبروز گسترده‌ای می‌انجامد.

مجرای گوارش. حدوداً در ۹۰٪ از بیماران گرفتار می‌شود. آتروفی پیشرونده و جایگزینی فیبروز به جای عضلات ممکن است در هر سطحی از لوله گوارش رخ دهد، ولی در مری از همه شدیدتر است و غالباً دوسوم تحتانی آن دچار یک حالت انعطاف‌ناپذیری شبیه به لوله لاستیکی می‌شود. اختلال عملکرد اسفنکتر تحتانی مری سبب ریفلاکس معده - مری و عوارض مختلف آن می‌گردد، از جمله متاپلازی بارت (فصل ۱۵) و تنگی‌های مری. مخاط مری نازک شده و ممکن است زخمی شود. لامینا پروپریا و زیر مخاط شدیداً کلاژنیزه شوند. از بین رفتن پرزها و ریز پرزهای روده کوچک، اساس تشریحی سندرم‌های سوءجذب را که گاه مشاهده می‌شوند را تشکیل می‌دهد.

دستگاه عضلانی - اسکلتی. هیپرپلازی و التهاب سینوویوم در مراحل ابتدایی شایع است؛ فیبروز در مراحل بعدی رخ می‌دهد. با اینکه این تغییرات مشابه RA هستند، ولی تخریب مفصلی در SS شایع نیست. در زیر گروه کوچکی از بیماران (تقریباً ۱۰٪)، میوزیت التهابی رخ می‌دهد که از پلی‌میوزیت قابل افتراق نیست.

کلیه‌ها. ناهنجاری‌های کلیوی در دوسوم بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک رخ می‌دهد. در نتیجه رسوب مواد موسینی حاوی گلیکو پروتئین‌ها و مولکولی ساکارید و همچنین در نتیجه تکثیر متحدالمرکز سلول‌های اینتیمای شریان‌های بین لبولی دچار ضخیم‌شدگی اینتیمایی

دیستال اندام‌های فوقانی شروع شده و به سمت پروگزیمال گسترش می‌یابند تا قسمت فوقانی دست، شانه، گردن و صورت را درگیر نماید. ادم و ارتشاح اطراف رگی حاوی سلول‌های  $CD4^+$  T وجود دارد. به همراه این ادم و ارتشاح، تخریب فیبرهای کلاژن نیز دیده می‌شود و این فیبرها، اتوزینوفیلیک می‌شوند مویرگ‌ها و شریان‌های کوچک (قطر  $50-150 \mu m$ ) ممکن است دچار ضخیم‌شدگی لایه قاعده‌ای، آسیب سلول اندوتلیال و انسداد نسبی گردند. با پیشرفت بیماری، فیبروز پیشرونده درم رخ داده، و درم را به شکل محکمی به ساختمانهای زیرجلدی می‌چسباند. افزایش قابل ملاحظه‌ای در کلاژن متراکم درم، همراه با نازک شدن اپی‌درم، آتروفی ضمائم درم، و افزایش ضخامت هیالینی دیواره شریانچه‌ها و مویرگ‌های درم مشاهده می‌شود (شکل B ۲۹-۵). کلسیفیکاسیون‌های زیرپوستی ممکن است، به‌ویژه در مبتلایان به اسکلرودرمی محدود (سندرم CREST)، پدیدار شوند. در مراحل پیشرفته، انگشتان دست ظاهر به‌هم‌ریخته و پنجه‌مانندی به خود می‌گیرند و حرکات مفاصل آنها محدود می‌شود (شکل C ۲۹-۵)، و صورت به یک نقاب تکیده شبیه می‌شود. فقدان خون‌رسانی ممکن است به زخم‌شدن پوست و ایجاد تغییرات آتروفیک در بندهای انتهایی انگشتان دست منجر شود و حتی باعث آمپوتاسیون خودبه‌خودی آنها گردد.



شکل ۲۹-۵ اسکلروز سیستمیک. (A) پوست طبیعی. (B) بیوپسی پوست بیمار مبتلا به اسکلروز سیستمیک. به رسوب متراکم کلاژن در درم، فقدان ضمایم پوستی (همچون فولیکول‌های مو) و کانون‌های التهابی (پیکان) توجه کنید. (C) فیبروز وسیع زیرجلدی عملاً انگشتان را بی حرکت کرده است، و یک دفرمیتی فلکسیونی جنگالی شکل به وجود آورده است. فقدان خونسازی منجر به زخم شدن جلد می‌گردد.

می‌شوند. هیچ تغییر اختصاصی در گلوومرول‌ها مشاهده نمی‌شود.

ریه‌ها. در ۵۰٪ موارد، ریه‌ها درگیر می‌شوند. این درگیری ممکن است خود را به صورت هیپرتانسیون ریوی و فیبروز بینابینی نشان دهد. اسپاسم عروقی ثانویه به نقص عملکرد اندوتلیال در بیماری زایما هیپرتانسیون ریوی، دارای اهمیت است. اگر فیبروز ریوی رخ دهد، از فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، غیر قابل افتراق است (فصل ۱۳).

قلب. پریکاردیت همراه با افیوژن، فیبروز میوکارد و ضخیم‌شدگی شریانچه‌های درون میوکاردی، در یک سوم بیماران رخ می‌دهد. به علت تغییراتی که در ریه‌ها رخ می‌دهد، هیپرتروفی و نارسایی بطن راست (کورپولموز) شایع است.

می‌شوند. هرچند این تغییرات رگی به تغییرات یافت شده در افزایش بدخیم فشارخون شباهت دارند، اما باید توجه داشت که در اسکلروز سیستمیک این تغییرات منحصر به رگ‌هایی با قطر  $500-150 \mu m$  بوده و بعلاوه، همیشه با افزایش فشارخون همراه نمی‌باشند. درواقع، افزایش فشارخون تنها در ۳۰٪ از موارد دیده می‌شود؛ در ۲۰٪ از موارد این افزایش فشارخون شکل افزایش بدخیم فشارخون را پیدا می‌کند. در مبتلایان به افزایش فشارخون تغییرات عروقی بارزتر هستند و غالباً با نکروز فیبرینوئیدی همراهند که شریانچه‌ها را درگیر می‌کند و می‌تواند موجب ترومبوز و انفارکتوس می‌گردد. چنین بیمارانی غالباً به دلیل نارسایی کلیوی فوت می‌شود، و این موارد حدود نیمی از مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک را شامل

همچنین کلیسیفیکاسیون‌های زیر پوستی، محدود می‌شود. درگیری احشا (شامل ضایعات مری، هیپرتانسیون ریوی و سیروز صفراوی) ممکن است اصلاً رخ ندهد و یا در تنها در مراحل پایانی بیماری دیده شود. به‌طور کلی، این بیماران نسبت به بیماران اسکروز سیستمیک که از ابتدا، درگیری گسترده احشایی دارند، طول عمر بیشتری دارند.

## خلاصه

### اسکروز سیستمیک

- اسکروز سیستمیک (غالباً اسکرودرمی نامیده می‌شود) با فیبروز پیشرونده درگیرکننده پوست، دستگاه گوارش و سایر بافت همراه است.
- فیبروز ممکن است در نتیجه فعالیت فیبروبلاست‌ها توسط سیتوکین‌های سلول‌های T ایجاد شود، اما عامل ایجاد پاسخ سلول T ناشناخته است.
- آسیب اندوتلیال و بیماری ریزگی در ضایعات اسکرودرمی سیستمیک دیده می‌شوند، اما بیماری‌زایی آسیب عروقی ناشناخته است.

### میوپاتی‌های التهابی<sup>۲</sup>

میوپاتی‌های التهابی گروه ناهمگنی از اختلالات ناشایع را تشکیل می‌دهند که مشخصه آنها آسیب و التهاب ماهیچه‌ها با میانجی‌گری ایمنی است. برحسب ویژگی‌های بالینی، ریخت‌شناختی و ایمونولوژیک، سه اختلال نسبتاً متمایز - پلی‌میوزیت<sup>۳</sup>، درماتومیوزیت<sup>۴</sup> و میوزیت جسم انکلوزیونی<sup>۵</sup> - شرح داده شده‌اند. هر کدام از بیماری‌ها ممکن است به تنهایی یا به همراه سایر بیماری‌های خودایمنی، خصوصاً اسکروز سیستمیک، حادث شوند. این بیماری‌ها در فصل ۲۲ به تفصیل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

### بیماری مختلط بافت همبند

بیماری مختلط بافت همبند، به لحاظ بالینی هم پوشانی‌هایی با SLE، اسکروز سیستمیک و پلی‌میوزیت دارد. مشخصه سرولوژیک بیماری مختلط بافت همبند، تیتراهای بالای آنتی‌بادی‌های ضد ریبونوکلوپروتئین U1 است. به‌طور تیپیک،

### سیر بالینی

بیماری اسکروز سیستمیک زنان را سه برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌کند، و حداکثر میزان بروز آن در گروه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال است. اگر چه اسکروز سیستمیک بسیاری از ویژگی‌های SLE، آرتریت روماتوئید (فصل ۲۱) و درماتومیوزیت (فصل ۲۲) را دارد. ولی وجه افتراق با بیماری مذکور، تغییرات شدید پوستی، خصوصاً ضخیم‌شدگی پوست است. پدیده رینود که به علت انقباض عروقی دوره‌ای<sup>۱</sup> در شریان‌ها و شریانچه‌های اندام‌ها رخ می‌دهد، در تقریباً تمام بیماران اتفاق می‌افتد و در ۷۰٪ موارد، مقدم بر سایر علائم است. رسوب پیشرونده کلاژن در پوست به سفتی افزایش‌یابنده پوست، خصوصاً در دست‌ها و در نهایت بی‌حرکتی کامل مفاصل می‌انجامد. لوپ‌های مویرگی چین ناخن‌ها، در اوایل بیماری از شکل طبیعی خود خارج می‌شوند و در ادامه بیماری ناپدید می‌شوند. اشکال در بلع ناشی از فیبروز مری و کاهش تحرک حاصله، در ۵۰٪ بیماران دیده می‌شود. عاقبت، تخریب دیواره مری، به آتونی و دیلاتانسیون، خصوصاً در نیمه تحتانی آن می‌انجامد. درد شکم، انسداد روده، یا سندرم سوء جذب، بیانگر درگیری روده باریک است.

مشکلات تنفسی و اینکه به سبب فیبروز ریوی ایجاد می‌شود، ممکن است به اختلال عملکرد سمت راست قلب و فیبروز میوکارد و در نتیجه، آرتیمی‌ها و نارسایی قلبی منجر شود. در ۳۰٪ بیماران پروتئینوری خفیف رخ می‌دهد اما ندرتاً به حد سندرم نفروتیک می‌رسد. بدترین تظاهر این بیماری، فشارخون بدخیم و نارسایی کلیوی کشنده حاصله از آن است. در غیاب این تظاهر، پیشرفت بیماری احتمالاً آرام است. در اغلب بیماران، بیماری د خلال سال‌های متماری، یک روند پایدار و رو به بدتر شدن را طی می‌کند، اگر چه با درمان بهتر عوارض بیماری، طول عمر بیماران در حال بیشتر شدن است. این بیماری معمولاً در نژاد سیاه پوست و خصوصاً زنان سیاه پوست، شدیدتر است. از آنجایی که درمان عوارض کلیوی این بیماری بهتر شده است، عوارض قلبی و ریوی به عوارض اصلی این بیماری تبدیل شده‌اند.

در حقیقت، تمام بیماران، ANA‌هایی دارند که با آنتی‌ژن‌های مختلف هسته‌ای، واکنش می‌دهند (جدول ۱۱-۵ را ببینید). ۲ نوع ANA، به طور قوی‌ای با اسکروز سیستمیک، مرتبط‌اند. یکی، نوع Ab علیه DNA توپوایزومراز I (anti-sd70) است که بسیار اختصاصی است و با احتمال بیشتر فیبروز ریوی و بیماری عروقی محیطی، همراه دارد. دیگری، نوعی آنتی‌بادی ضد سانترومری است که با احتمال بیشتر سندرم CREST همراهی دارد. بیماران دارای این سندرم، نسبتاً محدود پوستی دارند، به نحوی که اغلب به انگشتان، ساعدها و صورت و

1- episodic vasoconstriction

2- inflammatory myopathies

3- Polymyositis

4- dermatomyositis

5- inclusion body myositis

اینکه تولید بالای IgG4 در ضایعات این بیماری، شاه علامت آن است اما اینکه این آنتی‌بادی‌ها در پاتوژن این بیماری شرکت می‌جویند معلوم نیست. در کارآزمایی‌های بالینی، شواهدی در حمایت از نقش کلیدی لنفوسیت‌های B به دست آمده است؛ در این کارآزمایی‌ها، استفاده از عوامل ضد سلول B ای همچون ریتوکسیماب که سبب کاهش لنفوسیت B می‌شوند، تأثیرات بالینی مثبتی داشتند.

## رد پیوند<sup>۱</sup>

سد اصلی در برابر انجام پیوند، فرآیندی به نام رد پیوند است که در این فرآیند سیستم ایمنی، عضو پیوندی را جسم خارجی دانسته و به آن حمله می‌کند. کلید یک پیوند موفق، پیشرفت درمان‌های پیشگیرانه یا کاهنده رد پیوند است. از آنجایی که رد پیوند، شامل چندین نوع واکنش ایمنی می‌شود که این واکنش‌ها در بیماری‌های التهابی خودایمنی نیز دیده می‌شود، این مبحث در این فصل آورده شده است.

### شناسایی ایمنی و رد پیوند آلوگراف

رد پیوند فرآیندی است که طی آن لنفوسیت‌های T و آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های گرافت، با عضو پیوند شده واکنش داده و سبب تخریب گرافت می‌شوند. نحوه رخداد این فرآیند را به بحث می‌نشینیم.

### شناسایی آلوآنتی‌ژن‌های گرافت

اصلی‌ترین تفاوت آنتی‌ژنی بین دهنده و گیرنده که به رد پیوند منجر می‌شود، تفاوت در آلل‌های HLA است. به تبادل پیوند بین افراد یک گونه، پیوند آلوگراف می‌گویند. از آنجایی که ژن‌های HLA بسیار پلی‌مورفاند، همیشه تفاوتی بین افراد وجود دارد (البته مسلماً بجز دو قلوهای همسان). متعاقب پیوند، سلول‌های T فرد گیرنده، آنتی‌ژن‌های فرد دهنده در گرافت (آنتی‌ژن‌های آلورن یا آلوآنتی‌ژن‌ها) را از طریق ۲ مسیر شناسایی می‌کنند. یک مسیر این است که آنتی‌ژن‌های گرافت، مستقیماً توسط APCهای گرافت به سلول‌های T فرد گیرنده ارائه می‌شود؛ در مسیر دیگر، آنتی‌ژن‌های گرافت توسط APCهای میزبان برداشته می‌شود، پردازش شده و به سلول‌های T میزبان ارائه می‌شود. به این دو مسیر به ترتیب مسیر مستقیم و غیر مستقیم شناسایی آلوآنتی‌ژن اطلاق می‌شود. هر دو مسیر به فعال شدن سلول‌های T CD8+ (که به CTLها تبدیل می‌شوند) و

بیماران با تظاهراتی از قبیل سینوویت انگشتان، پدیده رینود و میوزیت‌های حاد، به پزشک مراجعه می‌کنند. درگیری کلیه در این بیماری متوسط است و حداقل در کوتاه‌مدت - پاسخ مطلوبی به کورتیکواستروئید می‌دهد. از آنجایی که ویژگی‌های بالینی مذکور، با سایر بیماری‌ها اشتراک دارد، ممکن است این بیماری ماهیت کاملاً متمایزی نداشته باشد و در واقع ممکن است که این بیماری در گذر زمان به فرم‌های کلاسیک SLE و اسکروز سیستمیک تبدیل شود. عوارض جدی این بیماری شامل موارد مقابل می‌باشد: هیپرتانسیون ریوی، بیماری بینابینی ریه و بیماری کلیوی.

## پلی‌آرتریت ندوزا و سایر واسکولیت‌ها

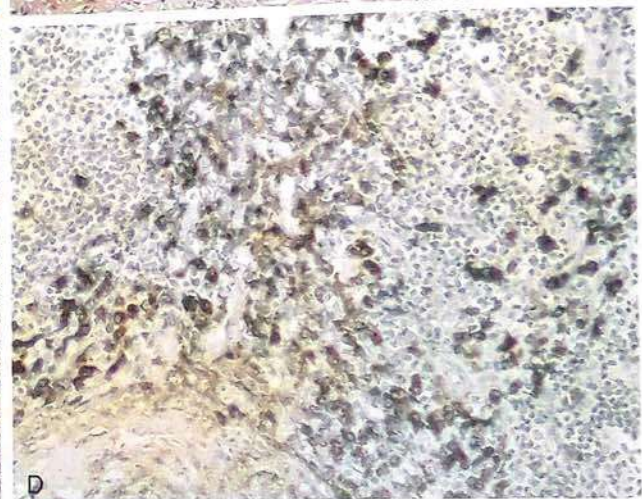
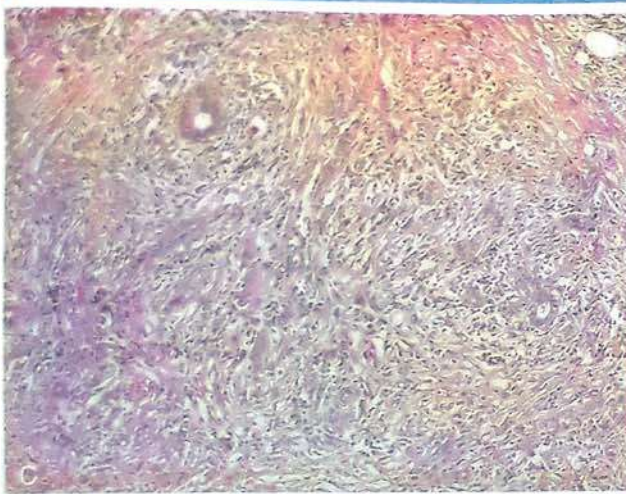
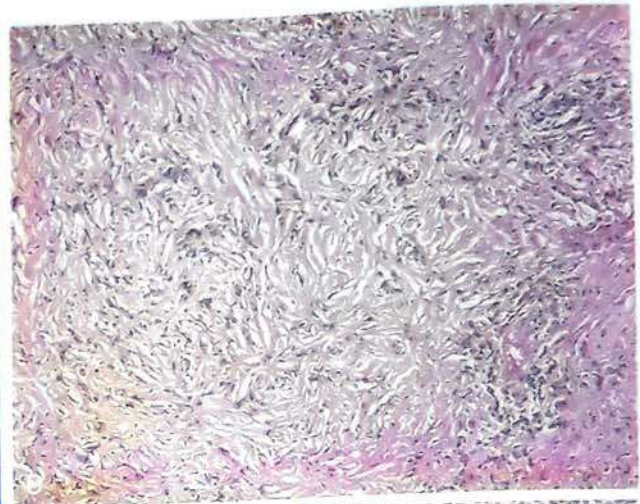
پلی‌آرتریت ندوزا به گروهی از بیماری‌ها تعلق دارد که مشخصه آنها التهاب نکروزان جدار عروق خونی است و به احتمال زیاد دارای بیماری‌زایی ایمنی می‌باشند. هر نوع رگی ممکن است گرفتار شده باشد - شامل شریان‌ها، شریانچه‌ها، وریدها، یا مویرگ‌ها. طبقه‌بندی و توصیف کامل‌تر واسکولیت‌ها در فصل ۱۰ ارائه شده است.

### بیماری مرتبط با IgG4

بیماری مرتبط با IgG4 (IgG4-RD) مجموعه‌ای از اختلالات فیبرو - التهابی تازه شناخته شده است که مشخصه آن ارتشاح پلاسما سل‌های تولیدکننده مقادیر بالای IgG4 و لنفوسیت‌ها (خصوصاً سلول‌های T) و همچنین فیبروز و فلیبیت است (شکل ۳۰-۵). در این اختلال اغلب و نه همیشه سطح سرمی IgG4 بالا می‌باشد. با این حال، افزایش تعداد پلاسما سل‌های مولد IgG4 (یا افزایش نسبت IgG4 به IgG کل) در بافت، مشخصه این بیماری می‌باشد. اخیراً این بیماری، تقریباً در تمامی سیستم‌های بدن توصیف شده است: سیستم صفراوی، غدد بزاقی، بافت‌های اطراف چشم، کلیه‌ها، ریه‌ها، غدد لنفاوی، مننژ، آئورت، پستان، پروستات، تیروئید، پریکارد و پوست. بسیاری از شرایط طبی‌ای که از مدت‌ها پیش به عنوان اختلالات یک ارگان منفرد تعریف می‌شد، امروزه جزئی از طیف IgG4-RD به حساب می‌آیند. بسیاری از بیماری‌ها که در گذشته محدود به اعضای منفرد در نظر گرفته می‌شدند، بخشی از طیف IgG4-RD می‌باشند. این بیماری‌ها عبارتند از سندرم Mikulicz (بزرگی و فیبروز غدد بزاقی و اشکی)، تیروئیدیت ریدل، فیبروز ایدیوپاتیک رتروپریتون، پانکراتیت خودایمن و سودومورهای التهابی اربیت، ریه‌ها و کلیه‌ها. این بیماری اغلب در مردان میانسال و مسن دیده می‌شود.

نحوه بیماری‌زایی این بیماری نامشخص است و با وجود

1- transplant rejection



شکل ۳۰-۵ بیماری مرتبط با IgG4: ضایعات (A) مجرای صفراوی نشان‌دهنده کلانژیت اسکروزان. (B) منطقه اسکروز شده مجرای صفراوی که الگوی فیروز استوریفورم<sup>۱</sup> دارد. (C) غده زیر فکی، با ارتشاح لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها و ماریچ‌هایی از فیروز. (D) مقطعی از غده اشکی که با آنتی‌بادی ضد IgG4 رنگ شده است نشان‌دهنده وجود تعداد زیادی پلاسماسل تولیدکننده IgG4 است.

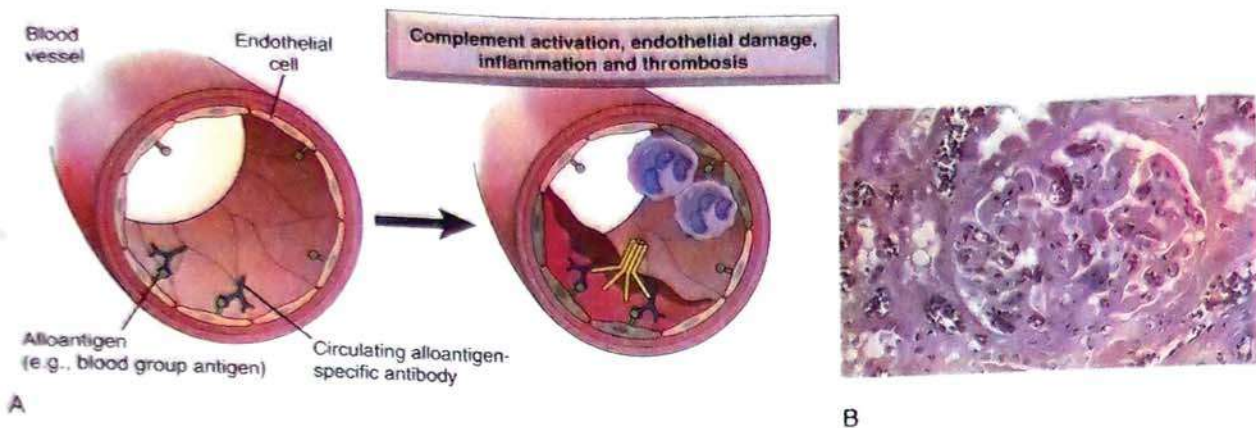
### مکانیسم‌های رد پیوند

براساس ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک، رد پیوند به سه دسته فوق حاد، حاد و مزمن تقسیم می‌شود. این تقسیم‌بندی بر اساس رد پیوند آلوگراف کلیه، توسط نفرولوژیست‌ها و پاتولوژیست‌ها ایجاد شد. این تقسیم‌بندی توانسته است از پس‌آزمون زمان، به خوبی بر آید. هر کدام از انواع رد پیوند به وسیله نوع خاصی از پاسخ ایمنی ایجاد می‌شوند. در ادامه بحث، توصیف ریخت‌شناسی رد پیوند به پیوندهای آلوگراف کلیه محدود شده است اما تغییرات مشابه‌ای در پیوند سایر ارگان‌ها دیده می‌شود.

- رد پیوند فوق حاد با واسطه آنتی‌بادی‌های از پیش موجودی ایجاد می‌شود که علیه آنتی‌ژن‌های سلول‌های اندوتلیال

سلول‌های  $CD4^+ T$  (که به سلول‌های مؤثر تولیدکننده سیتوکاین تبدیل می‌گردند)، منجر می‌شود. اهمیت نسبی این مسیرها در رد پیوندهای آلوگراف، مشخص نیست. احتمالاً، مسیر مستقیم، در رد پیوند حاد با واسطه CTL‌ها اهمیت دارد و همچنین احتمالاً مسیر غیرمستقیم در رد پیوند مزمن – که جلوتر توضیح داده می‌شود – نقش اساسی را باز می‌کند.

تعداد سلول‌های  $T$  ای که قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی هستند، به مراتب بیشتر از سلول‌های  $T$  ای است که میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند. به همین سبب پاسخ ایمنی به آلوگراف‌ها، قوی‌تر از پاسخ ایمنی به پاتوژن‌ها است. قابل تصور است که واکنش‌های ایمنی قدرتمند، می‌تواند به سرعت، گرافت را تخریب کند و کنترل این چنین واکنش‌هایی نیازمند داروهای سرکوبگر ایمنی قوی است.



شکل ۳۱-۵ رد پیوند فوق حاد. (A) رسوب آنتی‌بادی روی اندوتلیوم و فعال شدن کمپلمان‌ها سبب ترومبوز می‌شود. (B) رد پیوند فوق حاد در یک کلیه آلوگرافت که نشان‌دهنده ترومبوزهای فیبرینی و آسیب ایسکمیک شدید در یک گلومرول است.

یافته و منتشر می‌شود، مویرگ‌های گلومرولی به علت ترومبوز دچار انسداد شده و در نهایت قشر کلیه دچار نکروز (انفارکت) می‌شود. کلیه‌هایی که دچار این عوارض (رد پیوند فوق حاد) شده‌اند، فاقد عملکردند و باید خارج شوند.

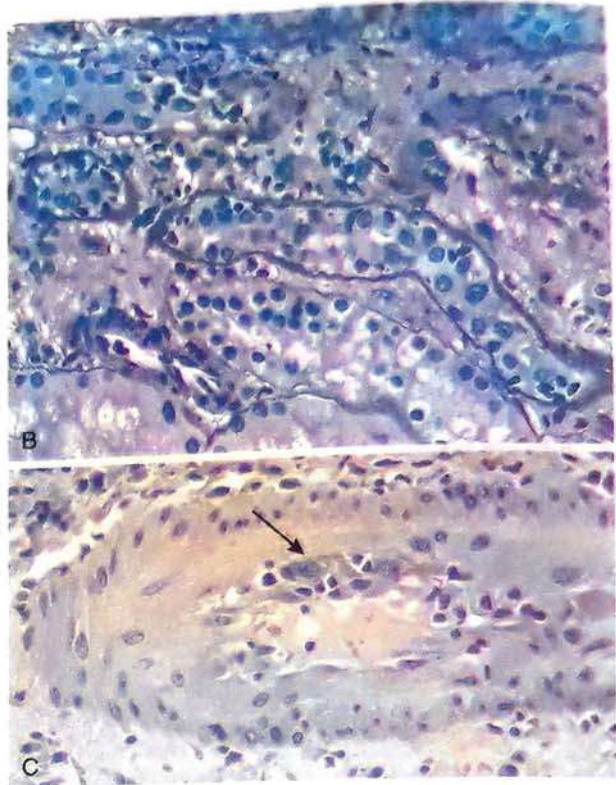
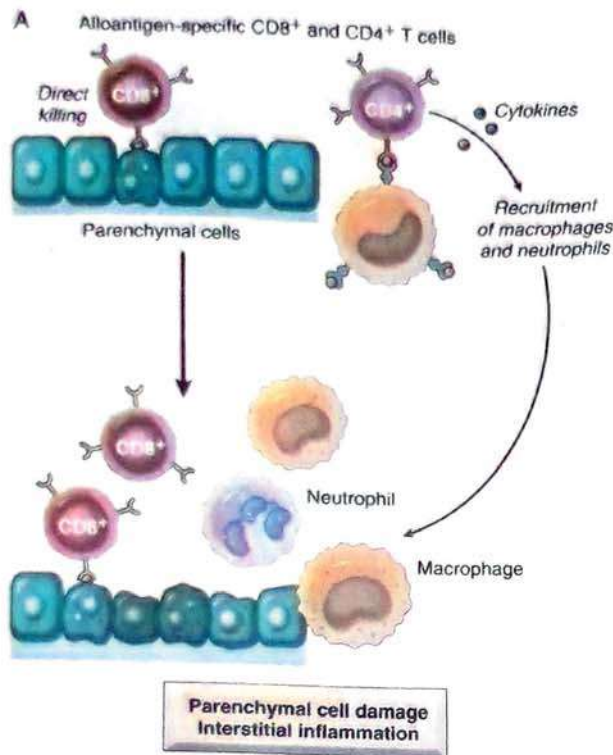
گرافت اختصاصی شده‌اند. این آنتی‌بادی‌های از پیش ایجاد شده ممکن است آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی باشند که علیه آنتی‌ژن‌های گروه خونی، اختصاصی شده‌اند، یا اینکه می‌توانند آنتی‌بادی‌هایی باشند که به علت مواجهه قبلی از طریق انتقال خون، بارداری یا پیوند قبلی، علیه مولکول‌های MHC آلورژیک خاصی، اختصاصی شده‌اند. به محض کاشت گرافت و برقراری جریان خون، این آنتی‌بادی‌ها به اندوتلیوم گرافت متصل گشته و سیستم‌های کمپلمان و انعقادی را فعال کرده و به آسیب اندوتلیال، تشکیل ترومبوز و نکروز ایسکمیک گرافت منجر می‌شوند (شکل ۳۱-۵A). رد پیوند فوق حاد، مشکل شایعی نیست، چرا که هر گیرنده و دهنده پیوندی، به جهت نوع گروه خونی و همچنین به لحاظ پاسخ احتمالی آنتی‌بادی‌های فرد گیرنده نسبت به آنتی‌ژن‌های فرد دهنده، تطبیق داده می‌شوند، آزمایشی که به آن تطبیق متقاطع یا همان *cross-match* می‌گویند.

• رد پیوند حاد به واسطه سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها انجام می‌شود که توسط آلوآنتی‌ژن‌های گرافت فعال شده‌اند. این پدیده طی روزها و هفته‌های پس از پیوند رخ می‌دهد و عامل اصلی رد زودهنگام پیوند است. همچنین ممکن است این عارضه، ناگهان بعد از چند ماه یا حتی چند سال پس از پیوند حادث شود که دلیل آن عمدتاً کاهش روز یا قطع داروهای سرکوب‌گر ایمنی است. بر اساس نقش سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌ها، رد پیوند حاد به دو نوع تقسیم می‌شود، اگر چه در اکثر رد پیوندها، هر دو الگو موجود است.

در رد پیوند حاد سلولی، CTLها CD8+، مستقیماً سلول‌های گرافت را تخریب می‌کنند یا اینکه سلول‌های CD4+ سیتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که سبب القای التهاب و آسیب به گرافت می‌شود (شکل ۳۲-۵). ممکن است سلول‌های T، علیه عروق گرافت وارد عمل شده و آسیب عروقی ایجاد کنند. در حال حاضر، درمان سرکوب‌گر ایمنی عمدتاً به وسیله ممانعت از فعال شدن سلول‌های T واکنش‌دهنده با آلوآنتی‌ژن‌ها (alloreactive)، سبب جلوگیری و کاهش رد پیوند حاد می‌شوند.

### ریخت‌شناسی

در هر رد پیوند فوق حاد کلیه، کلیه مذکور به سرعت سیانوره، لکه لکه (mottled) و آنوریک می‌شود. به واقع دیواره تمام شریان‌ها و شریانچه‌ها دچار نکروز فیبرینوئید حاد شده و این شریان و شریانچه‌ها به علت ترومبوز دچار تنگی یا انسداد کامل می‌شوند (شکل ۳۱-۵B). نوتروفیل‌ها به سرعت در شریانچه‌ها، گلومرول‌ها و مویرگ‌های دور توبولی تجمع می‌یابند. همچنان که این تغییرات تشدید



شکل ۳۲-۵ رد پیوند حاد سلولی. (A) تخریب گرافت به وسیله سلول‌های T. در رد پیوند حاد به واسطه سلول‌های T، CTL‌های CD8+ به طور مستقیم سبب کشته شدن سلول‌های گرافت می‌شوند و سلول‌های CD4+ نیز با تولید سیتوکاین‌ها، التهاب ایجاد می‌کنند. (B) رد پیوند حاد سلولی، با حضور سلول‌های التهابی، در بین اینترستیشیوم و سلول‌های توبولی خود را نشان می‌دهد. حاشیه توبول‌های روی هم خوابیده، با غشای پایه موجدار مشخص شده است. (C) واسکولیت در رد پیوند کلیه. یک آرتریول مورد هجوم سلول‌های التهابی قرار گرفته است و آندوتلیوم آن در حال تخریب (اندوتلیت) (پیکان).

رگ، لنفوسیت‌ها دیده می‌شوند که به این پدیده، اصطلاحاً اندوتلیت<sup>۲</sup> یا آرتریت ایستمایی<sup>۴</sup> گفته می‌شود. شناسایی رد پیوند سلولی مهم است، چرا که اگر رد پیوند هومورال وجود نداشته باشد، اکثر بیماران به خوبی به درمان سرکوبگر ایمنی پاسخ می‌دهند.

در رد پیوند توسط آنتی‌بادی (عروقی یا هومورال)، آنتی‌بادی‌ها به آندوتلیوم عروق متصل شده و از مسیر کلاسیک، کملمان‌ها را فعال می‌کنند (شکل ۳۳A-۵). التهاب و تخریب آندوتلیومی‌ای که حاصل می‌شود، به رد پیوند منتج می‌گردد.

### ریخت‌شناسی

رد پیوند سلولی حاد (با واسطه سلول T) می‌تواند دو الگوی مختلف آسیب، ایجاد کند.

- در الگوی توبولی-بینابینی<sup>۱</sup> (که گاهی نوع I هم گفته می‌شود)، التهاب بینابینی و توبولی گسترده‌ای وجود دارد و به همراه این التهاب، آسیب توبولی کانونی<sup>۲</sup> نیز یافت می‌شود (شکل ۳۲B-۵). همان طور که انتظار می‌رود، این ارتشاح التهابی، حاوی لنفوسیت‌های CD8+ و CD4+ T است.

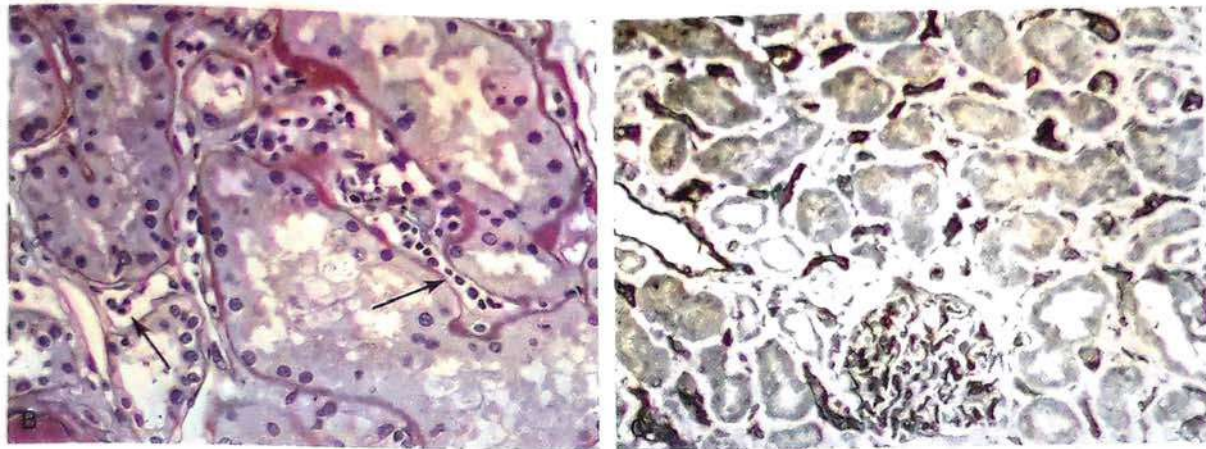
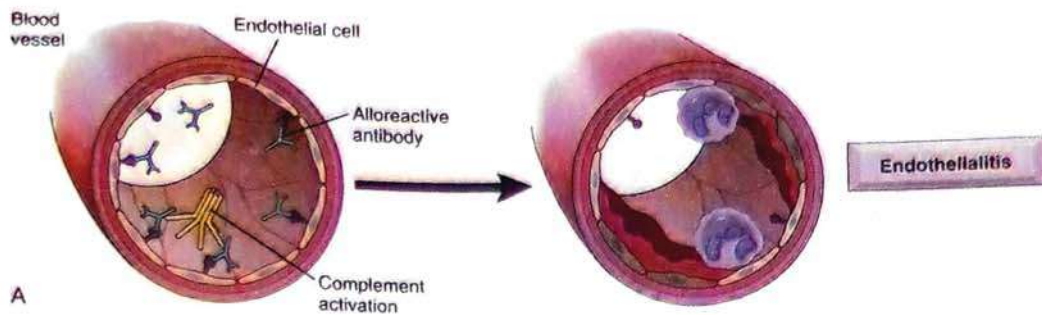
- در الگوی عروقی، التهاب رگ‌ها (نوع II) (شکل ۳۲C-۵) و گاهی نکروز دیواره‌های رگ‌ها (نوع III) دیده می‌شود. عروق درگیر، دچار ادم سلول‌های آندوتلیال شده و در مناطقی، بین آندوتلیوم و دیواره

1- tubulointerstitial

2- focal

3- endothelitis

4- intimal arteritis



شکل ۵-۳۳ رد پیوند حاد به واسطه آنتی‌بادی (همورال). (A) آسیب‌گرافت که به علت رسوب آنتی‌بادی در عروق رخ داده است. (B) در بررسی این مقطع از کلیه پیوندی با میکروسکوپ نوری، التهاب در مویرگ‌های دور توبولی دیده می‌شود (پیکان). (C) رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز، نشان‌دهنده رسوب CD4 در مویرگ‌های دور توبولی و گلومرول است.

سلول‌های T مذکور، تکثیر و فعال شدن فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضله صاف عروق گرافت را تحریک می‌کنند (شکل ۵-۳۴A). همچنین، آلوآنتی‌بادی‌ها نیز در رد پیوند مزمن شرکت می‌کنند. با وجود اینکه امروزه، درمان‌هایی که از رد پیوند حاد جلوگیری می‌کنند یا آن را تخفیف می‌بخشند، پیشرفت کرده است و باعث شده است که بقای پیوندها به بالای ۱ سال برسد، اما رد پیوند مزمن به اکثر درمان‌ها مقاوم است. به علت مجموعه این عوامل، رد پیوند مزمن در حال تبدیل شدن به عامل اصلی شکست پیوند است.

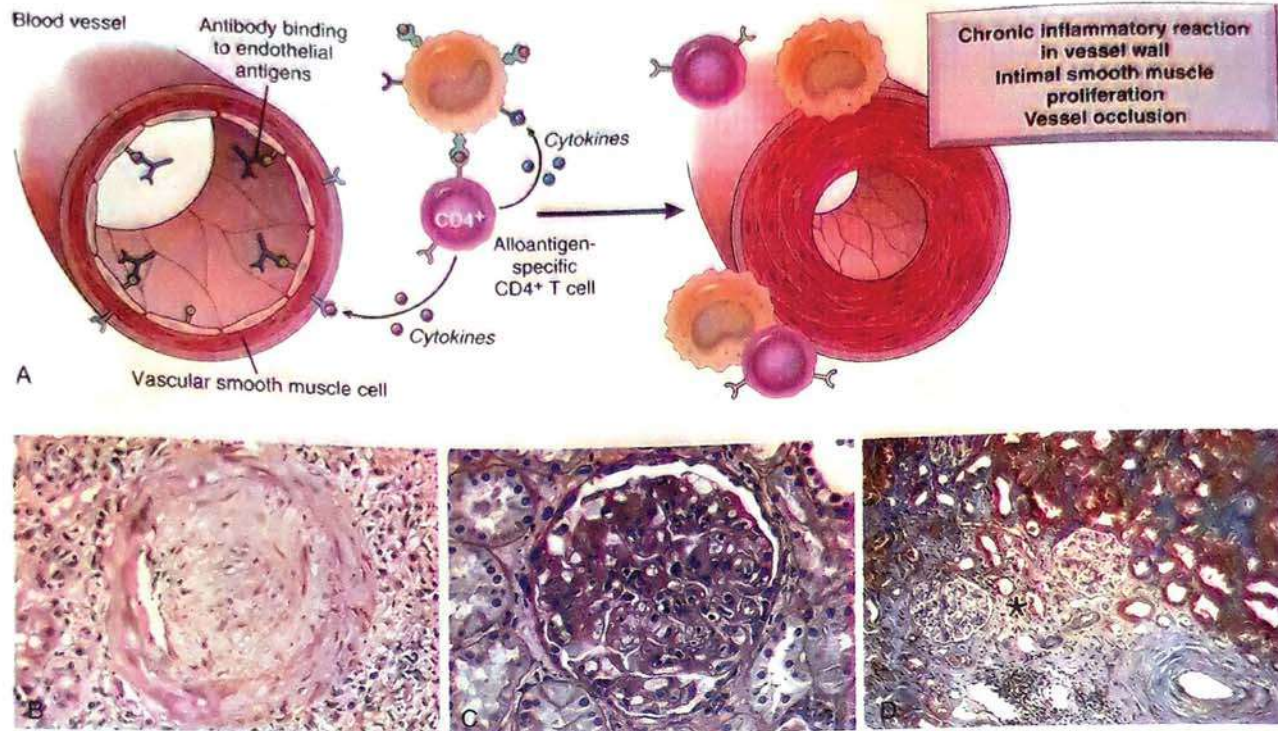
### ریخت‌شناسی

رد پیوند مزمن با تغییرات عروقی، اغلب ضخیم‌شدگی اینتیمای و مسدود شدن عروق، خود را نشان می‌دهد (شکل ۵-۳۴B). کلیه پیوندی‌ای که در حال رد مزمن است، دچار گلومرولوپاتی می‌شود که در این گلومرولوپاتی غشای پایه به دلیل آسیب مزمن اندوتلیوم، دوتایی می‌شود (شکل ۵-۳۴C). ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای به‌طور معمول وجود دارد.

### ریخت‌شناسی

تظاهر رد پیوند توسط آنتی‌بادی، عمدتاً آسیب به گلومرول‌ها و عروق خونی کوچک است. به‌طور معمول، در مویرگ‌های گلومرولی و دور توبولی، التهاب وجود دارد (شکل ۵-۳۳B) و به همراه این التهاب محصولات کمپلمان دیده می‌شود. رسوب کمپلمان در مکان‌های مذکور به علت فعال شدن سیستم کمپلمان به وسیله مسیر کلاسیک وابسته به آنتی‌بادی است (شکل ۵-۳۳C). ممکن است عروق کوچک، دچار ترومبوز کانونی شوند.

- رد پیوند مزمن، فرمی بطنی از آسیب به گرافت است که در خلال ماه‌ها یا سال‌ها رخ می‌دهد و به نحو پیشرونده‌ای به از دست رفتن عملکرد گرافت منجر می‌شود. رد پیوند مزمن، به صورت فیروز بینابینی و تنگ‌شدن پیشرونده عروق خونی (آترواسکلروز گرافت) تظاهر می‌کند. در هر دو ضایعه، سلول‌های T ای که با آلوآنتی‌ژن‌های گرافت واکنش می‌دهند و سایتوکاین تولید می‌کنند، مقصر دانسته می‌شوند.



شکل ۳۴-۵ رد پیوند مزمن. (A) آترواسکلروز گرافت که به وسیله سیتوکاین‌های سلول‌های T و رسوب آنتی‌بادی‌ها ایجاد شده است. (B) آترواسکلروز گرافت در پیوند قلب. (C) گلوپاتولوژی پیوند که تظاهر کاراکتریستیک رد پیوند مزمن هومورال کلیه است. در گلوپاتولوژی، سلول‌های التهابی در لوپ‌های مویرگی (گلوپاتولوژی)، تجمع ماتریکس مزانیومی و دوتایی شدن غشای پایه دیده می‌شود. (D) فیروز بینایی و آتروفی توبولی ناشی شده از آترواسکلروز شریان‌ها و شریانچه در رد پیوند مزمن کلیه. در رنگ آمیزی تری کروم، منطقه آبی رنگ (ستاره) دچار فیروز شده است که بافت نرمال کلیه (بالا - راست) متمایز است. شریانی که آترواسکلروز برجسته‌ای دارد در سمت راست و پایین دیده می‌شود.

### روش‌های افزایش بقای پیوند

از آنجایی که مولکول‌های HLA، اهداف اصلی در رد پیوند می‌باشند، تطبیق بهتر دهنده و گیرنده باعث بهبود بقای پیوند می‌شود. فواید تطبیق HLA، بیش از همه در پیوندهای درون‌خانوادگی (دهنده زنده خویشاوند) به چشم می‌آید. با این حال، با پیشرفت داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، تطبیق HLA در برخی موارد نظیر پیوند قلب، ریه، کبد و جزایر لانگرهانس مورد نیاز نمی‌باشد. در این موارد نیاز به پیوند اورژانس وجود دارد و تطابق آناتومیک اهمیت بالینی بیشتری دارد.

**سرکوب ایمنی فرد دریافت‌کننده در همه موارد پیوند اندام (به جز در مورد دوقلوهای همسان) یک ضرورت عملی است. در حال حاضر، داروهایی نظیر سیکلوسپورین، FK506، مایکوفنولات موپتیل (MMF)، راپامایسین، آزاتیوپرین، کورتیکواستروئیدها، گلوبولین‌های ضد تیموسیت، و آنتی‌بادی‌های تک‌دومانی (مثل آنتی‌بادی تک‌دومانی ضد CD3) به کار گرفته می‌شوند. سیکلوسپورین و FK506 با مهار**

فعالیت ژن‌های سیتوکینی، به ویژه ژن IL-2، ایمنی با واسطه سلول T را سرکوب می‌کند. با این حال، با اینکه سرکوب ایمنی فواید قابل ملاحظه‌ای را در افزایش طول عمر پیوند به همراه دارد، ولی مشکلات خودش را هم دارد. سرکوب ایمنی سبب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب قارچی، ویروسی، و سایر عفونت‌ها می‌شود. فعال شدن مجدد ویروس‌های خفته‌ای همچون سایتومگالو ویروس (CMV) و ویروس پولیوما، عارضه‌ای نسبتاً شایع است. همچنین بیمارانی که سرکوب ایمنی شده‌اند در خطر افزایش یافته تومورهای القا شده با ویروس نظیر لنفوم‌های القاء شده توسط EBV، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی القاء شده توسط ویروس پاپیلوم انسانی، و سارکوم کاپوزی (KS) قرار دارند. غلبه بر اثرات نامطلوب سرکوب ایمنی مستلزم تلاش بیشتری است تا بتوان تحمل اختصاصی نسبت به فرد دهنده را در سلول‌های T میزبان ایجاد کرد. یکی از راهکارهای دستیابی به این هدف که هم‌اکنون بر روی حیوانات آزمایشگاهی در حال انجام است، جلوگیری از

دریافت پیام‌های تحریکی مشترک توسط سلول‌های T میزبان و از سلول‌های دندریتیک دهنده در حین مرحله ابتدایی حساس شدن می‌باشد. این امر را می‌توان از طریق تجویز آنتی‌بادی‌هایی به منظور مختل کردن واکنش میان مولکول‌های B7 سطح سلول‌های دندریتیک دهنده پیوند، با گیرنده‌های CD28 سطح سلول‌های T میزبان انجام داد. همان‌گونه که قبلاً شرح داده شد، این اقدام موجب مختل شدن پیام دوم برای فعال شدن سلول T می‌گردد و منجر به القای آپوپتوز یا عدم پاسخدهی عملکردی سلول‌های T می‌شوند. از سایر رویکردها می‌توان به تزریق سلول‌های T تنظیم‌کننده‌ای که غنی سلول‌های اختصاصی شده برای آلوآنتی‌ژن‌ها است اشاره کرد. این کارآزمایی‌های در ابتدای راه خود هستند.

### پیوند سلول‌های بنیادی خونساز

به طرز فزاینده‌ای از پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک [خونساز] (HSC)، برای بدخیمی‌های خونی، سندرم‌های ناتوانی مغز استخوان (نظیر آنمی آپلاستیک) و اختلالات ناشی از نقض‌های HSC ارثی (مانند آنمی سلول داسی‌شکل، تالاسمی و وضعیت نقص ایمنی) استفاده می‌شود. پیوند سلول‌های بنیادی خونساز بازمهندسی شده می‌تواند در درمان فرم‌های ارثی نقص ایمنی مفید باشد. در گذشته، HSC‌ها را از مغز استخوان به دست می‌آوردند اما الان به‌طور معمول پس از تجویز فاکتورهای رشد هماتوپوئیتیک و متحرک‌سازی HSC‌ها از مغز استخوان، آنها را از خون محیطی برداشت می‌کنند. روش دیگری که امروزه استفاده می‌شود، برداشت HSC‌ها از بند ناف است که منبعی غنی از این سلول‌های بنیادین است. در اغلب شرایطی که پیوند HSC اندیکاسیون دارد، گیرنده تحت را دیوترابی یا شیمی درمانی قرار می‌گیرد تا سیستم ایمنی (و برخی اوقات سلول‌های سرطانی) تخریب شود و آشیانه‌هایی که در ریزمحیط‌های مغز استخوان، محل HSC‌های فرد است، تخلیه شده و سپس HSC‌های جدید پیوند داده می‌شود. دو مشکل در راه این پیوند وجود دارد که آن را پیچیده کرده. و از پیوند اعضای توپر متمایز می‌کنند: بیماری پیوند علیه میزبان و نقص ایمنی.

### بیماری پیوند علیه میزبان<sup>1</sup> (GVHD)

GVHD زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های واجد کفایت ایمنی یا پیش‌سازهای آنها به بیمارانی پیوند داده می‌شود که به لحاظ ایمونولوژیک تضعیف شده هستند و در نتیجه، سلول‌های پیوندی، آلوآنتی‌ژن‌های میزبان را شناسایی کرده و به آن حمله می‌کنند. این عارضه بیشتر در پیوند HSC رخ می‌دهد اما به ندرت ممکن است متعاقب پیوند ارگان‌های توپر غنی از سلول‌های لنفوئید

(مانند کبد) نیز دیده می‌شود. در پیوند آلوژنیک HSC‌ها، میزبانی که ایمنی اوتضعیف شده است قادر به واکنش پیوند نیست اما سلول‌های T فرد دهنده، بافت میزبان را به عنوان جسم خارجی قلمداد کرده و به آن واکنش می‌دهند. این امر به فعال شدن سلول‌های T و CD4+ و CD8+ دهنده منجر شده و در نهایت سبب التهاب و کشته شدن سلول‌های فرد گیرنده می‌شود. برای به حداقل رساندن موارد GVHD، پیوندهای HSC بین دهنده‌ها و گیرنده‌هایی انجام می‌شود که با استفاده از شیوه‌های دقیق توالی‌یابی DNA، از لحاظ HLA، به دقت تطبیق داده شده‌اند.

دو نوع GVHD وجود دارد:

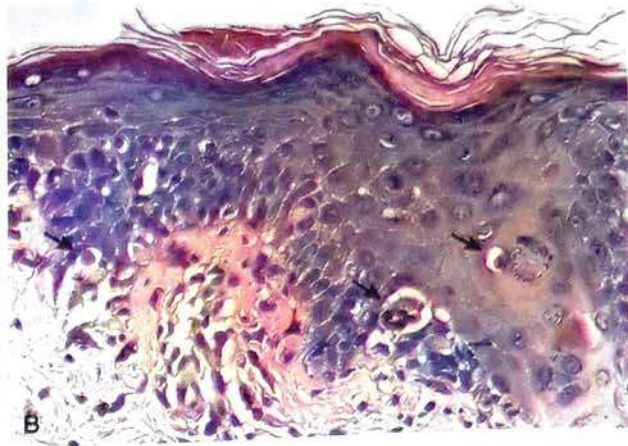
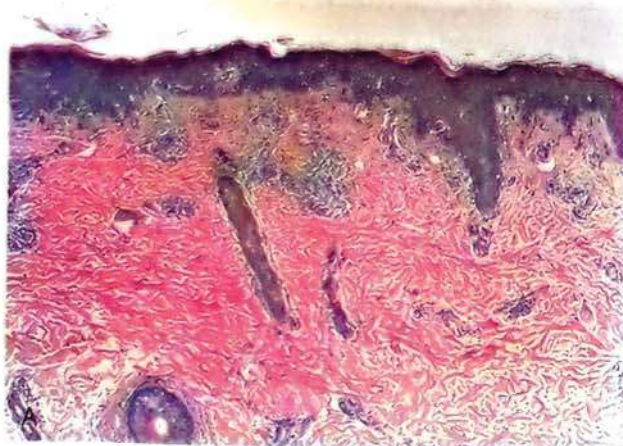
- **GVHD حاد** (طی روزها و هفته‌های پس از پیوند اتفاق می‌افتد) سبب نکروز سلول‌های اپی‌تلیال در سه اندام اصلی می‌شود، کبد، پوست و روده. تخریب مجاری صفراوی کوچک، موجب زردی و زخم‌های مخاطی و در نتیجه اسهال خونی می‌شود. درگیری پوستی (شکل ۳۵-۵)، به صورت راش تظاهر می‌یابد. مشخصه راش این بیماری، این است که ابتدا در گردن، گوش‌ها و کف دست و پا ظهور پیدا کرده و سپس در کل بدن تظاهر می‌یابد.
- **GVHD مزمن** ممکن است متعاقب GVHD حاد ظهور یابد یا بدون وجود نوع حاد، به طرز موزیانه‌ای ایجاد شود. بیماران دچار ضایعات پوستی می‌شوند که شبیه اسکلروز سیستمیک است همچنین تظاهرات این عارضه به بیماری‌های خود ایمنی دیگر شباهت دارد.

از آنجایی که GVHD، توسط لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود که در سلول‌های پیوندی فرد دهنده وجود دارد، از این بردن سلول‌های T پیوند فرد دهنده قبل از انجام پیوند، مانع ایجاد این بیماری می‌شود. با این حال ثابت شده است که این رویکرد به‌نوعی شمشیر دولبه است؛ GVHD رخ نمی‌دهد (یا کمتر رخ می‌دهد) اما عود تومور در بیماران لوسمی، شکست پیوند و لنفوم‌های سلول B مرتبط با EBV افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که سلول‌های T تنها در GVHD نقش ندارند و برای پیوند خوردن HSC‌ها، سرکوب کلونی‌های سلول‌های B آلوده شده با EBV و کنترل سلول‌های لوسیمیک نیز مورد نیازند.

### نقص ایمنی

در گیرندگان پیوند HSC، اغلب پس از گذر زمان ایجاد می‌شود. علت‌های زیادی برای این نقص، فرض می‌شود، یکی از این فرض‌ها این است که سیستم ایمنی اکتسابی که از HSC‌های فرد

1- Graft-versus host disease



شکل ۳۵-۵ بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) حاد که پوست را درگیر کرده است. (A) نمای نقطه نقطه‌ای مرگ سلول‌های اپی‌تلیال و ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در درم (لنفوسیت یا ماکروفاژ). (B) سلول‌های اپی‌تلیال مرده کانونی (پیکان‌ها).

دهنده مشتق می‌شود، به کندی خود را بازسازی می‌کند و در خلال ماه‌ها و سال‌های مورد نیاز برای این بازسازی، فرد گیرنده نسبت به عفونت‌های گوناگون و به خصوص ویروس‌ها (همچون EBV و CMV) آسیب‌پذیر است.

## خلاصه

### شناسایی و رد پیوند

آنتی‌بادی‌ها رخ می‌دهد. سلول‌های T ممکن است سبب ترشح سیتوکاین‌هایی شوند که تکثیر سلول‌های عضله صاف عروق را تحریک کرده و سبب القای آنتی‌بادی‌هایی شوند که سبب آسیب اندوتلیومی می‌شوند. ضایعات عروقی و واکنش‌های سلول‌های T سبب فیبروز پارانشیمی می‌شوند.

- درمان رد پیوند مبتنی بر داروهای سرکوب‌گر ایمنی است که پاسخ ایمنی در برابر گرافت را مهار می‌کنند.
- پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCها) نیازمند تطبیق دقیق فرد گیرنده و دهنده است. پیوند HSCها، اغلب توسط GVHD و نقص ایمنی عارضه‌دار می‌شود.

### سندرم‌های نقص ایمنی

بیماری‌های نقص ایمنی را می‌توان به دو دسته اولیه (یا مادرزادی) - که به لحاظ ژنتیکی تعریف می‌شود. و ثانویه (یا اکتسابی) تقسیم کرد. نوع ثانویه ممکن است به علت عوارض سرطان، عفونت‌ها، سوءتغذیه، یا به علت عارضه جانبی سرکوب ایمنی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی به وجود بیاید. تظاهر بالینی نقص ایمنی، افزایش ابتلای به عفونت‌ها است که می‌تواند عفونتی جدید یا حاصل فعال‌سازی مجدد عفونت‌های نهفته باشد. نقص‌های ایمنی اولیه، خطاهایی در طبیعت‌اند که ما را نسبت به

- رد پیوندهای اندام‌های توپر، عمدتاً به وسیله سلول‌های T فرد میزبان شروع می‌شود که آنتی‌ژن‌های HLA گرافت را به صورت مستقیم (بر روی APCهای گرافت) یا غیرمستقیم (پس از برداشت و پردازش توسط APCهای) شناسایی می‌کنند.
- انواع مکانیسم‌های رد پیوند اندام توپر عبارت است از:
  - رد پیوند فوق حاد: آنتی‌بادی‌های ضد پیوند. بلافاصله بعد از انجام پیوند به سلول‌های اندوتلیوم گرافت متصل شده و منجر به ترومبوز، آسیب ایسکیمیک و نارسایی سریع گرافت می‌شوند.
  - رد پیوند حاد سلولی: سلول‌های T سبب تخریب پارانشیم گرافت می‌شوند و این کار را از طریق واکنش‌های التهابی یا سیتوتوکسیکی انجام می‌دهند.
  - رد پیوند حاد با واسطه آنتی‌بادی: آنتی‌بادی‌ها به عروق گرافت آسیب می‌زنند.
  - رد پیوند مزمن: به طور غالب با آترواسکلروز. این عارضه به وسیله فعال‌سازی سلول‌های T و

علیرغم ویژگی‌های بالینی مشترک، نقائص زمینه‌ای در بیماران مختلف متنوع است. علیرغم ویژگی‌های مشترک بالینی، نقائص زمینه‌ای موجود در هر یک از بیماران کاملاً متفاوتند. اغلب نقص اصلی در سلول‌های T است که به‌طور ثانویه موجب نقص در ایمنی هومورال می‌شود. دو فرم SCID در ادامه آمده است:

- SCID وابسته به X. تقریباً نیمی از موارد SCID، وابسته به X است، علت این موارد، جهش در ژن کدکنندهٔ زنجیره مشترک گاما (γC) گیرنده‌ها است که برای پیام‌رسانی سیتوکاین‌های IL-15 و IL-9 و IL-7 و IL-4 و IL-2 از طریق گیرنده‌ها مورد نیاز است. از میان این سیتوکاین‌ها، نقص در پیام‌رسانی IL-7، مهمترین اختلال زمینه‌ای SCID است چرا که IL-7 مسئول تحریک بقا و توسعه لنفوسیت‌های B و T نابالغ در اندام‌های لنفوئید مولد است.
- SCID اتوزوم مغلوب. ۴۰-۲۰٪ موارد SCID از الگوی توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کنند و در حدود نیمی از این موارد، به علت جهش در آدنوزین دآمیناز (ADA) است. ADA، نوعی آنزیم دخیل در متابولیسم پورین است. کمبود ADA به تجمع متابولیت‌های آدنوزین و داکسی‌آدنوزین تری‌فسفات منجر می‌شود تجمع این موارد سبب مهار سنتز DNA شده و برای لنفوسیت‌ها سمی‌اند. سایر فرم‌های اتوزوم مغلوب SCID حاصل نقص‌های مختلفی می‌باشد همچون: نقص در مسیر دیگر متابولیسم پورین، نقص اولیه در بیان MHC کلاس II و جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده ریکامیناز (آنزیم مسئول بازآرایی ژن‌های گیرنده‌های لنفوسیت‌ها).

### ریخت‌شناسی

یافته‌های بافت‌شناسی SCID به نوع نقص زمینه‌ای بستگی دارد. در دو فرم شایع آن (جهش γC و کمبود ADA)، تیموس کوچک است و فاقد سلول‌های لنفوئیدی. در SCID وابسته به X، تیموس محتوی لوبول‌هایی از سلول‌های تمایزنیافته اپی‌تلیومی است (شبیه تیموس جنین)، اما در SCID ناشی از کمبود ADA، بقایای جسمک‌های هاسال (Hassall's corpuscles) یافت می‌شود. در هر دو بیماری، سایر بافت‌های لنفوئیدی، هیپوپلاستیک‌اند و در آنها خالی بودن نواحی سلول T و در برخی موارد خالی بودن منطقه‌های مربوط به سلول‌های B و T، به چشم می‌خورد.

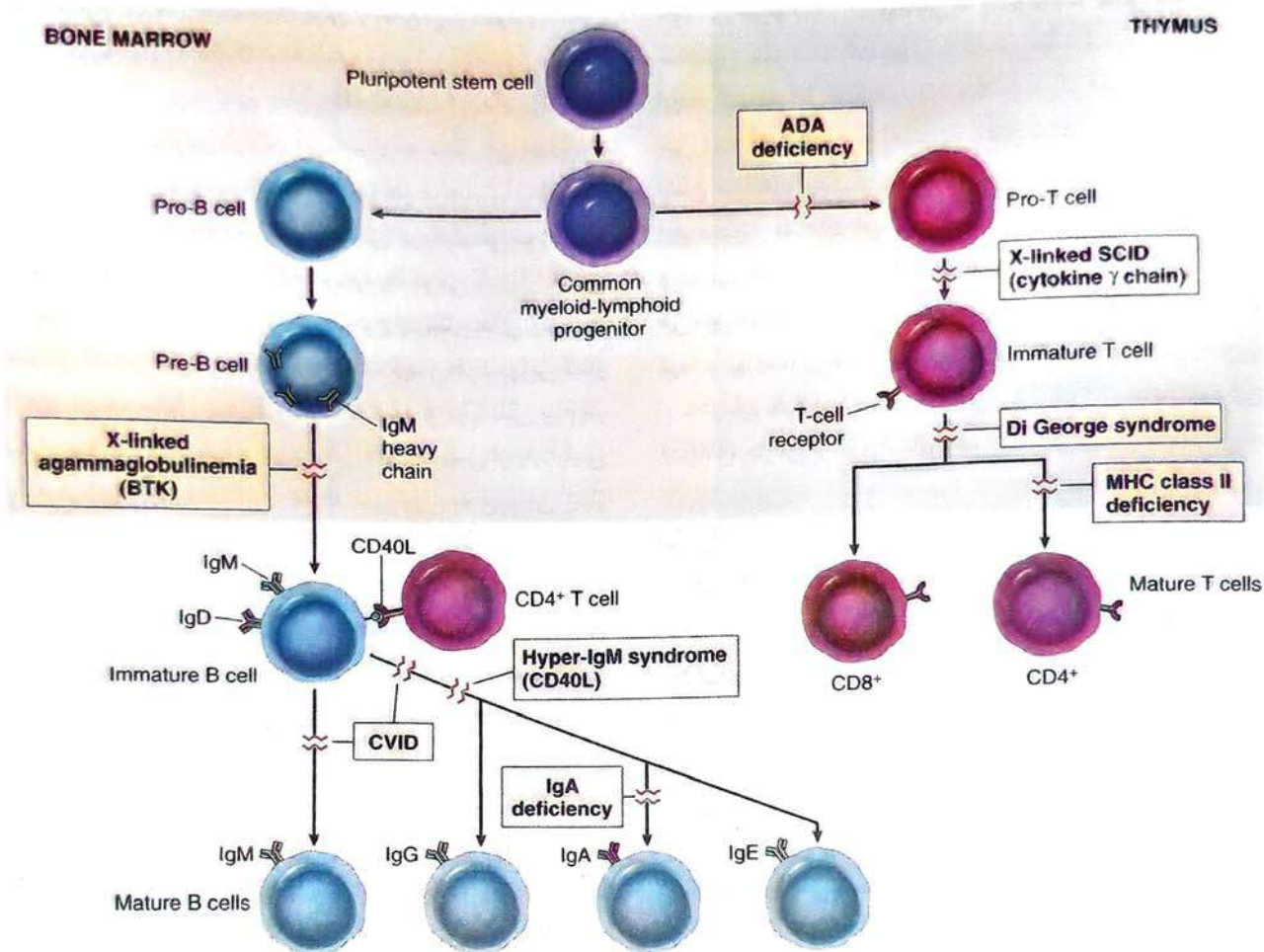
ارزش برخی مولکول‌های حیاتی دستگاه ایمنی، آگاه می‌کنند. به‌طور متناقضی، برخی نقص ایمنی‌ها، با اختلالات خودایمنی همراهی دارند. علت این پدیده احتمالاً این است که نقص‌های ایمنی مذکور، سبب اختلال در مکانیسم‌های تنظیمی یا باعث پایدارماندن عفونت‌هایی می‌شوند که خودایمنی را سبب می‌شوند. در اینجا ابتدا به‌طور خلاصه درخصوص چند نقص ایمنی مهم‌تر صحبت خواهیم کرد و سپس به‌طور مفصل در خصوص سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) که مشکل‌سازترین مثال نقص ایمنی ثانویه است، به بحث خواهیم نشست.

### نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه، اختلالات ژنتیکی‌ای‌اند که سبب اختلال در مکانیسم‌های ایمنی ذاتی (فاگوسیت‌ها، سلول‌های NK، کمپلمان‌ها) یا ایمنی اکتسابی هومورال و یا سلولار (به ترتیب لنفوسیت‌های B و T) می‌شوند. این بیماری‌ها معمولاً در سنین شیرخوارگی عموماً ۶ ماه تا ۲ سالگی - شناسایی می‌شوند و نشانه‌ای که وجود این بیماری‌ها را لو می‌دهد، مستعدبودن به عفونت‌ها است. با پیشرفت‌هایی که در علم تجزیه و تحلیل ژن‌ها حاصل شده است، جهش‌های مسئول در بسیاری از این بیماری‌ها، شناخته شده است (شکل ۳۶-۵). در اینجا مثال‌هایی از نقص ایمنی اولیه را ارائه خواهیم داد و از شایع‌ترین اختلال در بلوغ و فعال شدن لنفوسیت‌های B و T شروع می‌کنیم.

### کمبود شدید و مرکب ایمنی (SCID)

SCID دلالت بر مجموعه‌ای از سندرم‌ها دارد که از نظر ژنتیکی متمایز بوده و وجه مشترک همهٔ آنها وجود نقائصی، در بلوغ لنفوسیت‌های T و/یا B است که سبب نقص در ایمنی هومورال و سلولی می‌شود. شیرخواران مبتلا، با برفک دهانی (کاندیدیاز دهان)، راش پوشاک (diaper rash) شدید و اختلال در رشد مراجعه می‌کنند. برخی نوزادان، اندکی پس از تولد، دچار راش سراسری می‌شوند، چرا که سلول‌های T مادری می‌توانند از طریق جفت به نوزاد منتقل شده و با حمله به جنین سبب GVHD شوند. کودکانی که SCID دارند، به شدت مستعد ابتلا به عفونت‌های راجعه و شدید ناشی از طیف گسترده‌ای از پاتوژن‌ها نظیر، کاندیدا آلیکانس، پنوموسیستیس ژروسی، پسودوموناس، سیتومگالوویروس، واریسلا و انواع باکتری‌ها می‌باشند. بدون انجام پیوند HSC، این بیماران در کمتر از یک سال می‌میرند. شیوع بیماری تقریباً ۱ در ۶۵,۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ است و میزان بروز آن در برخی جمعیت‌های بومی آمریکا ۲۰ تا ۳۰ برابر بیشتر است.



شکل ۳۶-۵ بیماری‌های نقص ایمنی اولیه. مسیرهای اصلی تکامل لنفوسیت و اختلالات این مسیرها در برخی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه نشان داده شده‌اند. ژن‌های درگیر در مورد برخی بیماری‌ها در پراکنش نشان داده شده‌اند. ADA، آدنوزین دآمیناز؛ CD40L، لیگاند CD40؛ CVID، نقص ایمنی متغیر و مشترک؛ SCID، نقص ایمنی مرکب شدید.

است) می‌باشد. در کارآزمایی‌های جدید، از حمل‌های جدید و کم خطرتر استفاده می‌شود. بیماران دارای کمبود ADA نیز، به وسیله پیوند HSC، درمان می‌شوند. همچنین اخیراً برای درمان این بیماران از آنزیم درمانی و ژن درمانی‌هایی استفاده می‌شود که ژن طبیعی ADA را به پیش‌سازهای سلول T اضافه کنند.

### آگاماگلوبولینمی وابسته به X

آگاماگلوبولینمی وابسته به X یا بیماری بروتون<sup>۱</sup> یکی از اشکال متداول‌تر کمبود اولیه ایمنی است. مشخصه آن ناتوانی سلول‌های پره B<sup>۲</sup> در تمایز یافتن به سلول‌های B بالغ است؛ در نتیجه، و همان‌گونه که از اسم بیماری مشخص است، فقدان گاماگلوبولین‌ها

در حال حاضر، اساس درمان، پیوند HSC است. SCID وابسته به X، اولین بیماری‌ای بود که درمان ژنی در آن با موفقیت انجام شد. در درمان ژنی، با استفاده از نوعی حامل ویروسی، ژن  $\gamma$ C در HSC‌های گرفته شده از بیمار، بیان می‌شود و سپس این سلول‌ها به بیمار پیوند زده می‌شود. تجربه بالینی این عمل هنوز اندک است اما در برخی بیماران، بازآرایی سیستم ایمنی تا چندین سال طول می‌کشد. متأسفانه، ۲۰٪ بیماران که برای درمان آنها از نسل اول حامل‌های ویروسی استفاده شده بود، دچار لوکمی لنفوبلاستیک حاد سلول T (T-ALL) می‌شوند که این امر خطرات این رویکرد خاص ژن درمانی را به ما گوشزد می‌کند. این تکثیر خارجی از کنترل سلول T، احتمالاً نتیجه ادغام شدن ویروس در ژنوم مجاور یک انکوژن و همچنین ناشی از تغییرات افزایش در رشد که از ژن  $\gamma$ C نرمال جدید (که پیوند شده

1- Bruton's disease

2- pre-B cells

خوراکی می‌تواند در این بیماران به پولیومیلیت فلجی منجر شود. همچنین عفونت با انتروویروس‌ها، می‌تواند انسفالیت کشنده ایجاد کند. به علل مشابه، زیاردیالامبلیا، یک آغازی روده‌ای که بدن در حالت طبیعی توسط IgA ترشح شده در برابر آن مقاومت نشان می‌دهد، باعث عفونت‌های دیرپا در این موارد می‌شود. در این بیماران به علت ایمنی سلولی سالم، بسیاری از عفونت‌ها ویروسی، قارچی و آغازی درون سلولی، نسبتاً خوب کنترل می‌شود. به علل نامعلوم، بیماری‌های خودایمنی (همچون RA و درماتومیوزیت) در ۳۵٪ بیماران رخ می‌دهد.

درمان XLA، درمان جایگزین با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) حاصل از سرم انسانی است.

### سندرم دی‌ژرژ<sup>۱</sup> (هیپوپلازی تیموس)

سندرم دی‌ژرژ در نتیجه یک نقص مادرزادی در تکامل تیموس و نقص بلوغ سلول‌های T رخ می‌دهد. سلول‌های T در غدد لنفاوی، طحال، و خون محیطی وجود ندارند، و شیرخواران مبتلا به این نقص در برابر عفونت‌های ویروسی، قارچی و آغازی فوق‌العاده آسیب‌پذیر هستند. آسیب‌پذیری در برابر باکتری‌های درون سلولی نیز افزایش می‌یابد. زیرا سلول‌های بیگانه‌خواری که آنها را ریشه‌کن می‌سازند برای فعال شدن نیاز به پیام‌های مشتق از سلول T دارند. دستگاه سلول‌های B و ایمونوگلوبولین‌های سرمی عموماً مبتلا نمی‌شوند.

این اختلال پیامد نوعی مالفورماسیون در تکامل جنین است که کیسه‌های حلقی سوم و چهارم را مبتلا می‌سازد. این ساختارها تیموس، غدد پاراتیروئید و قسمت‌هایی از صورت و قوس آئورتی را ایجاد می‌کنند. از این رو، علاوه بر نقائص تیموس و سلول‌های T، غدد پاراتیروئید نیز دچار هیپوپلازی می‌باشند که اغلب منجر به تتانی ناشی از هیپوکالسمی می‌شود. همچنین ممکن است ناهنجاری‌های تکاملی دیگری در خط میانی بدن وجود داشته باشند. در ۹۰٪ موارد سندرم دی‌ژرژ، یک حذف در کروموزوم 22q11 وجود دارد که در فصل ۷ شرح داده می‌شود. پیوند بافت تیموس در برخی از این شیرخواران موجب درمان موفقیت‌آمیز آنها شده است. در سایرین که نقائص نسبی دارند، ایمنی ممکن است با گذشت عمر به‌طور خودبه‌خودی بهبود یابد.

### سندرم افزایش IgM<sup>۲</sup>

مشخصه این بیماری، تولید سطوح طبیعی (یا حتی بیش از حد) آنتی‌بادی IgM و سطوح کاهش یافته ایزوتوپ‌های IgA، IgG و IgE است؛ نقص زمینه‌ای، ناتوانی سلول‌های T در فعال کردن سلول‌های

در خون رخ می‌دهد. این بیماری یکی از شایع‌ترین فرم‌های نقص ایمنی می‌باشد و ۱ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نوزاد پسر یافت می‌شود. طی تمایز طبیعی سلول B، نخست ژن‌های زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین آرایش می‌یابند و به دنبال آن نوآرایی زنجیره‌های سبک صورت می‌پذیرد. در هر مرحله، پیام‌هایی که توسط اجزای بیان شده گیرنده آنتی‌ژنی دریافت می‌شود، روند بلوغ را وارد مرحله بعد می‌کند؛ این پیام‌ها نوعی کنترل کیفی محسوب می‌شوند تا از تولید صحیح پروتئین‌های گیرنده، اطمینان حاصل شود. در XLA، به علت جهش در تیروزین کیناز (که با گیرنده سلول پره B در ارتباط است و در انتقال پیام در سلول پره B نقش دارد)، بلوغ سلول‌های B، پس از باز آرایشی اولیه در ژن زنجیره سنگین، متوقف می‌شود. به تیروزین کیناز مذکور، تیروزین کیناز پروتون (BTK) می‌گویند. وقتی BTK، غیر عملکردی باشد، گیرنده سلول پره B نمی‌تواند به سلول‌ها پیام دهد که در مسیر بلوغ، راه را ادامه دهند. در نتیجه، زنجیره‌های سبک تولید نمی‌شوند و مولکول کامل B که متشکل از زنجیره‌های سبک و سنگین است، هیچگاه سر هم نمی‌شود تا در غشای سلول قرار بگیرد؛ هر چند ممکن است زنجیره‌های سنگین آزاد در سیتوپلاسم یافت شود. از آنجایی که ژن BTK بر روی کروموزوم X قرار دارد، این اختلال تنها در جنس مذکر یافت می‌شود. موارد تک‌گیر، با ویژگی‌های مشابه، در خانم‌ها گزارش شده است که احتمالاً عامل آن، جهش‌هایی در سایر ژن‌های درگیر در همان مسیر است.

به‌طور کلاسیک، مشخصه این بیماری، کاهش شدید تعداد سلول‌های B در خون و ارگان‌های لنفوئیدی ثانویه و فقدان مراکز زایا و پلاسماسل‌ها در ارگان‌های مذکور است. تعداد سلول‌های T و پاسخ‌های آنها ممکن است طبیعی باشد. این بیماری معمولاً تا حدود سن ۶ ماهگی، که در آن هنگام ایمونوگلوبولین‌های مادری که از طریق جنسیت منتقل شده بودند، تمام می‌شوند، آشکار نمی‌شود. در اکثر موارد، عفونت‌های راجعه باکتریایی از قبیل موارد حاد و مزمن فارنژیت، سینوزیت، اوتیت میانی، برونشیت و پنومونی، نقص زمینه‌ای ایمنی را در معرض توجه قرار می‌دهند. ارگاناسم‌های مسبب تقریباً همیشه پاتوژن‌های هستند که از طریق اپسونیزاسیون با آنتی‌بادی پاکسازی می‌شوند، نظیر هموفیلوس انفلوانزا، استرپتوکوک پنومونیه یا استافیلوکوک اوردنوس. از آنجایی که آنتی‌بادی‌ها جهت خنثی کردن برخی ویروس‌ها حائز اهمیت می‌باشند، این بیماران همچنین مستعد ابتلا به برخی عفونت‌های ویروسی، می‌باشند (به‌خصوص انتروویروس‌ها). این ویروس‌ها مجرای گوارشی را درگیر می‌کنند و می‌توانند از مجرای گوارشی، از طریق خون به دستگاه عصبی منتشر شوند. از این رو، واکسن فلج اطفال

1- DiGeorge syndrome

2- hyper-IgM syndrome

B است. همان‌طور که توضیح دادیم، بسیاری از عملکردهای سلول‌های T کمک‌کننده CD4<sup>+</sup>، نیازمند تعامل بین CD40 (موجود بر روی سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک) با CD40L (که به آن CD154 نیز می‌گویند و بر روی سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن وجود دارد) است. این درهم‌کنش، آغازگر تغییر کلاس ایمونوگلوبولین‌ها و بلوغ تمایل (affinity maturation) سلول‌های B است. همچنین این درهم‌کنش، عملکرد میکروب‌کشی (microbicidal) ماکروفاژ را نیز تحریک می‌کند. نوع وابسته به X این بیماری، حاصل جهش در ژن کدکننده CD40L است که در موقعیت Xq26 قرار دارد و حدود ۷۰٪ افراد مبتلا به این بیماری، این نوع از بیماری را دارند. در سایر افراد مبتلا، بیماری به صورت اتوزوم مغلوب به توارث می‌رسد و به علت جهش‌های از دست دهنده عملکرد، در CD40 یا آنزیمی به نام AID ایجاد می‌شود. AID (activation-induced cytidine deaminase)، نوعی آنزیم ویرایشگر DNA است که برای تغییر کلاس ایمونوگلوبولین و بلوغ تمایل سلول‌های B مورد نیاز است.

بیماران با عفونت‌های چرکی راجعه (به علت سطوح، پایین آنتی‌بادی‌های اپسونیزه‌کننده IgG) مراجعه می‌کنند. آنهایی که جهش‌های CD40L دارند، مستعد ابتلا به پنومونی ناشی از ارگانیسم‌های درون‌سلولی همچون، پنوموسیستیس ژروسی می‌باشند، چرا که فعال‌سازی ماکروفاژ به واسطه CD40L که واکنش کلیدی در ایمنی سلولی است، مختل شده است. گاهی آنتی‌بادی‌های IgM با سلول‌های خونی واکنش می‌دهند و سبب آنمی همولیتیک خودایمن، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی می‌شود. در بیماران مسن‌تر، ممکن است تکثیر پلاسما سل‌های تولیدکننده IgM و ارتشاح آنها به مخاط مجرای گوارشی رخ دهد.

### نقص متغیر و مشترک ایمنی<sup>۱</sup>

مجموعه‌ای نسبتاً شایع و کمتر تعریف شده‌ای از اختلالات هتروژن است که ویژگی شایع آن هیپوگلوبولینمی‌ای است که عموماً تمام کلاس‌های آنتی‌بادی و گاهی تنها IgG را درگیر می‌کند. تشخیص CVID مبتنی بر رد سایر علل کاهش آنتی‌بادی است. شیوع تضمینی این بیماری ۱ مورد ۵۰,۰۰۰ است.

اگر چه اغلب بیماران تعداد سلول B طبیعی دارند اما پلاسما سل وجود دارند که این امر نشان دهنده نوعی انسداد در مسیر تمایز سلول‌های B است. در همین راستا، نواحی سلول B در بافت‌های لنفوئید (مانند فولیکول‌های لنفوئید در غده‌های لنفاوی، طحال و روده) متمایل به هیپرپلاستیک بودن است. بزرگی نواحی سلول B، منعکس‌کننده این امر است که سلول‌های B در پاسخ به آنتی‌ژن می‌توانند تکثیر یابند اما قادر به تمایز به

پلاسما سل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی نیستند. علت تولید ناقص آنتی‌بادی را نقایص درونی سلول‌های B یا نقص در کمک سلول T یا فعالیت سرکوبگرانه بیش از حد سلول‌های T می‌دانند. به طور متناقض، این بیماران مستعد اختلالات خودایمنی (آنمی همولیتیک، آنمی کشنده) و همچنین تومورهای لنفوئید هستند. CVID می‌تواند ارثی یا اکتسابی باشد. علل‌های ژنتیکی مختلفی کشف شده است، عللی همچون جهش در گیرنده BAFF (سیتوکاینی که بقا و تمایز سلول‌ها B را به پیش می‌برد) و جهش در مولکولی به نام ICOS. ICOS (inducible costimulatory) نوعی همولوگ CD28 است که در عملکرد سلول‌های T کمک‌کننده فولیکولار نقش دارد. با این حال، در بسیاری موارد، اساس ژنتیکی نامعلوم است.

بیماران به طور معمول با عفونت‌های باکتریایی سینوسی - ریوی مراجعه می‌کنند. حدود ۲۰٪ بیماران عفونت‌های راجعه ویروس هرپس و عفونت‌های جدی انتروویروس دارند و منگوانسفالیت نیز ممکن است رخ دهد. بیماران دارای CVID مستعد اسهال مقاوم ناشی از G. لامبلیا نیز هستند. برخلاف آگاماگلوبولینمی وابسته به X، CVID هر دو جنس را به یک نسبت درگیر می‌کند و شروع علائم آن دیرتر از XLA و در کودکی و نوجوانی است. همچون XLA، این بیماران میزان بالایی از بیماری‌های خودایمنی (مانند RA) دارند (حدود ۲۰٪). میزان خطر ابتلا به بدخیمی‌های لنفوئیدی نیز بالاتر است و افزایش خطر سرطان معده نیز گزارش شده است.

### کمبود منفرد ایمونوگلوبولین A

کمبود IgA، که از همه بیماری‌های کمبود اولیه ایمنی شایع‌تر است، در نژاد سفیدپوست حدوداً ۱ نفر از هر ۷۰۰ نفر را مبتلا می‌سازد. به خاطر آوری که IgA ایمونوگلوبولین عمده موجود در ترشحات مخاطی می‌باشد و از این رو در دفاع مجاری تنفسی و گوارشی دخالت دارد، هرچند اکثر افرادی که این بیماری را دارند بدون نشانه هستند، اما دفاع‌های تضعیف‌شده مخاطی برخی افراد را مستعد ابتلا به اسهال و عفونت‌های مکرر سینوسی - ریوی می‌سازند. همچنین ارتباط چشمگیری با بیماری‌های خودایمنی وجود دارد که اساس آن روشن نشده است. به‌نظر می‌رسد که بیماری‌زایی کمبود IgA شامل وقفه‌ای در تمایز نهایی سلول‌های B مترشحه IgA، به پلاسما سل‌ها می‌باشد؛ زیر گروه‌های IgM و IgG آنتی‌بادی‌ها در سطوح طبیعی یا بیش از حد طبیعی وجود دارند. اساس مولکولی این نقص شناخته شده نیست.

1- common variable immunodeficiency

## سایر نقایص در فعال شدن لنفوسیت‌ها

بیماری‌های نادر بسیاری در خصوص نقایص فعال شدن لنفوسیت‌ها توصیف شده است که در آنها پیام‌رسانی آنتی‌ژن - گیرنده و مسیرهای مختلف بیوشیمیایی درگیر می‌شود. نقص‌های پاسخ دهی TH1 با عفونت‌ها مایکوباکتریایی آتیبیک همراهی دارد همچنین نقایص پاسخ دهی TH17 موجب کاندیدیاز مخاطی مزمن و همچنین عفونت‌های باکتریایی پوست (اختلالی که به آن سندرم جاب نیز می‌گویند) می‌شود.

## کمبود ایمنی همراه با بیماری‌های سیستمیک

در برخی اختلال سیستمیک ارثی، نقص ایمنی مشکل بالینی برجسته‌ای است. دو مثال از چنین بیماری‌ها را بیان می‌کنیم.

- سندرم وِسکوت - آلدريج یک بیماری وابسته به X مغلوب است و مشخصات آن عبارتند از ترومبوسیتوپنی، اگزما، و آسیب‌پذیری شدید نسبت به عفونت‌های مکرر، که منجر به مرگ زودرس می‌گردد. تیموس در ابتدا طبیعی است، ولی افت لنفوسیت‌های T به صورت پیشرونده و با افزایش سن در خون محیطی و غدد لنفاوی (نواحی پاراکورتیکال) مشاهده می‌شود، و همزمان نقایص متعددی در ایمنی سلولی رخ می‌دهد. بعلاوه، بیماران قادر به تولید مؤثر آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی نیستند، و پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی ضعیف است. سطوح IgM سرم پایین است اما سطوح IgG معمولاً نرمال است؛ به طرز متناقضی، سطح IgA و IgE اغلب بالا است. بیماری به علت جهش‌هایی در ژن موجود بر کروموزوم X است که پروتئین ویسکوت - آلدريج را رمزگذاری می‌کند. WASP متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌های پیام‌رسان است که گیرنده‌های غشایی همچون گیرنده‌های آنتی‌ژنی را به اجزای اسکلت سلولی وصل می‌کند. پروتئین WASP در پاسخ‌های وابسته به اسکلت سلولی (نظیر مهاجرت سلولی و انتقال پیام) نقش دارد، اما اینکه چگونه در عملکردهای لنفوسیتی و پلاکته ایفای نقش می‌کند، مشخص نیست. تنها درمان آن پیوند مغز استخوان است.

- آتاکسی تلانژکتازی نوعی اختلال اتوزوم مغلوب است که مشخصه آن اختلال در راه رفتن (آتاکسی)، مالفورماسیون‌های عروقی (تلانژکتازی)، نقایص نورولوژیک، افزایش بروز تومورها و نقص ایمنی است. نقایص ایمنی، شدت‌های گوناگونی دارد و ممکن است سلول‌های B و هم T را درگیر کند. بارزترین ناهنجاری هومورال این بیماری، تولید ناقص آنتی‌بادی‌های تغیر ایزوتوپ یافته (isotype-switched) است که عمدتاً شامل IgA و IgG2

می‌شود. نقایص سلول T معمولاً کمتر است و ممکن است با هیپوپلازی تیموس همراهی داشته باشد. با افزایش سن، بیماران دچار عفونت‌های باکتریایی مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی، پدیده‌های خودایمنی متعدد و میزان افزایش‌یابنده‌ای از سرطان‌ها می‌شوند. ژن مسئول این بیماری، پروتئینی به اسم (ataxia-telangiectasia mutated) ATM را رمزگذاری می‌کند که نوعی حسگر آسیب DNA است که نقاط واریسی (checkpoints) چرخه سلولی و آپوپتوز سلول‌های دارای آسیب DNA را فعال می‌کند. فقدان ATM همچنین سبب ناهنجاری‌هایی در بازآرایی ژن آنتی‌ژن‌ها (و متعاقب آن، اختلال در تولید گیرنده‌های آنتی‌ژنی) و ناهنجاری در تغیر ایزوتوپ آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

## نقایص ایمنی ذاتی

نقایص ارثی در پاسخ‌های اولیه ایمنی ذاتی، به طور معمول عملکردها لکوسیت‌ها و یا سیستم کمپلمان‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث افزایش آسیب‌پذیری در برابر عفونت‌ها می‌شود (جدول ۱۳-۵). برخی از این نقص‌ها که اساس مولکولی آنها کشف شده است را شرح می‌دهیم.

## نقص‌های عملکرد لکوسیت‌ها

- نواقص مولکول‌های چسبندگی (LADs) شاخه‌ای از نواقص ارثی در مولکول‌های چسبندگی است که موجب اختلال در فراخوانی لکوسیت‌ها و در نتیجه ابتلا به عفونت‌های باکتریایی راجعه می‌شود. LAD1 به علت نقص‌هایی در زنجیره  $\beta_2$  که توسط اینترگرین‌های LFA-1 و Mac-1 به اشتراک گذاشته می‌شود، ایجاد می‌گردد. LAD2 به علت نقص در فوکوزیل ترانسفراز ایجاد می‌شود. فوکوزیل ترانسفراز برای سنتز سیالین - لوپس X (لیگاند سلکتین‌های P و E) دارای عملکرد مورد نیاز است.
- بیماری گرانولوماتوز مزمن به علت نقص‌های ارثی در ژن‌های کدکننده اجزای فاگوسیت اکسیداز ایجاد می‌شود. فاگوسیت اکسیداز آنزیمی فاگوزومی است که موجب تولید ROS ای همچون سوپراکسید ( $O_2^-$ ) می‌شود و نقص آن، اختلال در ازبین‌بردن باکتری‌ها و استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی راجعه را سبب می‌شود. وجه تسمیه این بیماری این است که در مکان‌های عفونت، اگر دفاع نوتروفیلی اولیه ناکافی باشد، واکنش التهابی مزمن غنی از ماکروفاژ به چشم می‌خورد. در تلاش برای از بین بردن میکروب‌ها، تجمع ماکروفاژهای فعال شده، موجب تشکیل گرانولوم می‌شود.

جدول ۱۳-۵ نقص‌های ارثی شایع مربوط به لکوسیت‌های فاگوسیتوزکننده و سیستم کمپلمان

بیماری	نقص
نقص‌های عملکرد لکوسیتی	
اختلال چسبندگی لکوسیتی نوع ۱	اختلال در چسبندگی لکوسیتی به علت جهش در زنجیره‌های $\beta_2$ اینتگرین‌های CD18/CD11
اختلال چسبندگی لکوسیتی نوع ۲	اختلال در چسبندگی لکوسیتی به علت جهش‌هایی در فوکوزیل ترانسفراز، که برای سنتز الیگوساکاریدهای سیالیه شده مورد نیاز است.
سندرم چدیاک - هیگاشی	کاهش عملکرد لکوسیتی به علت جهش‌هایی در پروتئین‌های دخیل در نقل و انتقالات غشای لیزوزومی
بیماری گرانولوماتوز مزمن	کاهش فعالیت انفجاری اکسیداتیو
وابسته به X	فاگوسیت اکسیداز (جزء غشایی)
اتوزوم مغلوب	فاگوسیت اکسیداز (جزء سیتوپلاسمیک)
کمبود میلوپراکسیداز	کاهش از بین بردن میکروب‌ها به علت اختلال در سیستم $MPO-H_2O_2$
نقص‌هایی در سیستم کمپلمان	
کمبود C2 و C4	نقص در مسیر فعال‌سازی کلاسیک که منجر به کاهش مقاومت در برابر عفونت و کاهش پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی می‌شود
کمبود C3	نقص در تمام عملکردهای کمپلمان
کمبود پروتئین‌های تنظیم‌کننده	فعالیت بیش از حد کمپلمان؛ علایم بالینی‌ای همچون آنژیوادم، هموگلوبینوری حمله‌ای و غیره کمپلمان‌ها

### نقایص کمبود سیستم کمپلمان

- نقایص اجزای مختلف کمپلمان توصیف شده است و کمبود C2 شایع‌ترین آنان است. C2 و C4، اجزای اولیه مسیر کلاسیک کمپلمان هستند و کمبود آنها موجب افزایش عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی می‌شود؛ با این حال اکثر بیماران بی‌علامت هستند، چرا که یحتمل مسیر آلترناتیو قادر به کنترل اکثر عفونت‌ها است. شگفت آنکه در برخی از بیمارانی که دچار کمبود C2، C4 یا C1q اند، تظاهر غالب نوعی بیماری خود ایمنی شبه SLE است؛ علت این امر می‌تواند نقص در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی در این بیماران باشد. کمبود C3 نادر است و موجب عفونت‌های چرکی شدید و همچنین گلودرولونفریت ناشی از کمپلکس ایمنی می‌شود. کمبود اجزای متأخر کمپلمان یعنی C5 تا C9، با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های راجعه نایسریایی (گنوکوکی و مننگوکوکی) همراهی دارد، چرا که باکتری نایسریه دیواره سلولی نازکی دارد و بالاخص نسبت به فعالیت لیتیکی کمپلمان، حساس است.
- نقص‌های پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان موجب التهاب یا آسیب سلولی بیش از حد می‌شود. کمبود مهارکننده C1 (CI INH) موجب ایجاد اختلال اتوزمال غالبی به نام آنژیوادم ارثی می‌شود. CI INH مهارکننده بسیاری از پروتئازها است از جمله کالکترین و فاکتور انعقادی XII، که

- سندرم چدیاک - هیگاشی بیماری است که مشخصه آن نقص در اتصال فاگوزوم‌ها به لیزوزوم‌ها است که این نقص موجب اختلال عملکرد فاگوسیت‌ها و مستعد شدن به عفونت‌ها می‌شود. ناهنجاری‌های لوکوسیتی اصلی این بیماری، نوتروپنی، دگرانولاسیون مختل و تأخیر در کشتن میکروب‌هاست. لکوسیت‌های درگیر، حاوی گرانول‌های بسیار بزرگی هستند و در اسمیر خون محیطی دیده می‌شوند. به نظر می‌رسد این گرانول‌های غول آسا حاصل اختلال در اتصال فاگولیزوزومی هستند. علاوه بر موارد مذکور، در این بیماری، اختلال در ملانوسیت‌ها (که منجر به آلبینیسم می‌شود)، اختلال در سیستم عصبی (نقص‌های عصبی) و پلاکت‌ها (که منجر به خونریزی‌دهنده می‌شود) نیز وجود دارد. ژن مسئول این بیماری، نوعی پروتئین سیتوزولی بزرگ به نام LYST را رمز گذاری می‌کند، که به نظر می‌رسد نقش LYT، تنظیم نقل و انتقالات لیزوزومی در درون سلول باشد.
- نقص‌های TLR نادرند. TLR نوعی گیرنده RNA ویروسی است که جهش‌های این گیرنده، سبب انسفالیت هرپسی راجعه می‌شود. MYD88 نوعی پروتئین انطباق‌دهنده (adaptor) است که برای ایجاد آتشبار پیام‌رسانی TLRهای مختلف مورد نیاز است و جهش‌های این پروتئین، با پنومونی‌های باکتریایی مخرب همراهی دارد.

هر دو در تولید پپتیدهای وازواکتیو (نظیر برادی کینین) دخالت دارند. بنابراین کمبود C1INH منجر به تولید بیش از حد برادی کینین می شود. برادی کینین گشادکننده عروق قدرتمندی است، در نتیجه بیماران مبتلا، دوره هایی از ادم دارند که پوست و سطوح مخاطی ای همچون حنجره و مجرای گوارش را درگیر می کند. کمبودهای اکتسابی سایر پروتئین های تنظیم کننده کمپلمان، عامل هموگلوبینوری حمله ای شبانه می باشند (فصل ۱۲). برخی موارد سندرم همولیتیک اورمیک (فصل ۱۴) نوعی کمبود ارثی در پروتئین های تنظیم کننده کمپلمان است.

## خلاصه

### الگوهای آسیب سلول و مرگ سلول

- این نقص ها به علت جهش های ارثی ژن های دخیل در عملکرد لوکوسیت ها یا بلوغ آنها یا ایمنی ذاتی ایجاد می شوند.
- برخی از اختلالات شایع تر که لوکوسیت ها و پاسخ های ایمنی اکتسابی را درگیر می کنند، عبارتند از:
  - X-SCID**: اختلال در بلوغ سلول های T و B. جهش در زنجیره گامای مشترک گیرنده سیتوکاین که شکست در پیام رسانی IL-7 لنفوبلاست مختل را سبب می شود.
  - SCID اتوزوم مغلوب**: نقص در تکامل سلول T و به طور ثانویه، نقص در پاسخ های آنتی بادی. حدود ۵۰٪ موارد به علت جهش در ژن کدکننده ANA ایجاد می شود و متعاقب این جهش، تجمع متابولیت های سمی در خلال بلوغ و تکثیر لنفوسیت ها رخ می دهد.
  - آگاما گلوبولینمی وابسته به X**: نقص در بلوغ سلول های B و فقدان آنتی بادی. به علت جهش های ژن **BTK** رخ می دهد. BTK تیروزین کیناز لنفوسیت های B را رمزگذاری می کند، که وجود این تیروزین کیناز، برای انتقال پیام بلوغ گیرنده های سلول های B و T الزامی است.
  - سندرم دی جرج**: نقص در تکامل تیموس و کمبود سلول های T.
  - هیپر IgM** وابسته به X: ویژگی این سندرم، در نقص در تغییر ایزوتایپ و در نتیجه نقص در تولید آنتی بادی های با تمایل بالا (IgE, IgA, IgG)

می باشد. علت، جهش هایی است در ژن های کدکننده CD4OL یا سیتوزین دامیناز.

- نقص ایمنی مرکب مختلف: CVID. نقص در تولید آنتی بادی ها است که در اکثر موارد علت زمینه ای مشخص نیست.
- کمبود IgA انتخابی: ناتوانی در تولید IgA. علت ناشناخته است.
- نقایص ایمنی ذاتی شامل نقص در عملکرد لوکوسیت ها، کمپلمان ها و گیرنده های دخیل در ایمنی ذاتی می شود.
- این بیماری ها به لحاظ بالینی، با افزایش استعداد ابتلا به عفونت ها، در اوایل زندگی تظاهر می یابند.

### نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

کمبودهای ثانویه ایمنی گاهی در مبتلایان به سوء تغذیه، عفونت مزمن، سرطان، بیماری هایی که برای درمان بدخیمی تحت شیمی درمانی یا پرتودرمانی قرار می گیرند و یا جهت پیشگیری از رد پیوند یا به منظور درمان بیماری های خودایمنی داروهای سرکوبگر ایمنی دریافت می کنند، رخ می دهد (جدول ۱۴-۵). ما در اینجا تنها AIDS را مورد بحث قرار خواهیم داد، که شایع ترین و مهم ترین حالت نقص ایمنی ثانویه به شمار می رود.

### سندرم کمبود اکتسابی ایمنی (AIDS)

AIDS یک بیماری رتروویروسی ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است که مشخصه آن سرکوب شدید ایمنی توأم با عفونت های فرصت طلب، نئوپلاسم های ثانویه و تظاهرات نورولوژیک می باشد. اگرچه AIDS ابتدا در دهه ۱۹۸۰ شرح داده شد، اما به یکی از خانمان براندازترین مصیبت های تاریخ تبدیل شد. تخمین زده می شود که ۳۶ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به ویروس HIV اند که از این مقدار، ۷۰٪ در آفریقا و ۲۰٪ در آسیا زندگی می کنند. بیش از ۲۵ میلیون مرگ را به HIV/AIDS منتسب کرده اند و حدود ۱-۳ میلیون مرگ سالانه را برای آن در نظر می گیرند. با اینکه درمان های ضد رتروویروس مؤثر در حال توسعه است اما در بخشی از جهان ها که این درمان ها به طور گسترده در دسترس نیست، این ویروس در حال گسترش است و در برخی کشورهای آفریقایی، ۳۰٪ جمعیت به عفونت HIV مبتلاند. علی رغم پیشرفت قابل توجه در درمان دارویی ایدز، بهبود کامل، کماکان هدفی دور از دسترس است. این داروها در کنار مزایایی که دارند، سبب افزایش یک نگرانی

## جدول ۱۴-۵ علل نقص ایمنی ثانویه

علت	مکانیسم
HIV	کاهش سلول‌های T CD4+
پروتوئایی و شیمی درمانی برای درمان سرطان	کاهش پیش‌ساز تمام انواع لکوسیت‌ها در مغزاستخوان
درگیری مغزاستخوان به وسیله سرطان‌ها (متاستازها، لوکمی‌ها)	کاهش تولید لکوسیت‌ها با جایگزین شدن پیش‌سازها
سوء تغذیه پروتئین - کالری	کمبودهای متابولیک، سبب مهار بلوغ و عملکرد لکوسیت‌ها می‌شود
برداشتن طحال	کاهش فاگوسیتوز میکروب‌ها

می‌شوند، چرا که اگر احتیاط‌های لازم به کار برده نشود، هر چه قدر که افراد بیشتری بتوانند با HIV به زندگی خود ادامه دهند، احتمال انتقال آن نیز بیشتر می‌شود.

بار زیاد طبی و اجتماعی AIDS، منجر شده است که انفجاری از تحقیقات صورت پذیرد تا بتوانیم این طاعون مدرن را بفهمیم و چگونگی توانایی شگرف آن در فلج کردن ایمنی میزان را دریابیم. مقالات علمی در زمینه HIV و AIDS بسیار زیاد است. در اینجا ما خلاصه‌ای از اطلاعات در دسترس، در خصوص همه‌گیرشناسی، بیماری‌زایی و ویژگی‌های بالینی عفونت HIV را آورده‌ایم.

## همه‌گیرشناسی

مطالعات همه‌گیرشناسی در ایالات متحده پنج گروه در خطر را برای ایدز در نظر گرفته است:

- مردان همجنس‌باز یا دوجنس‌باز<sup>۱</sup> بزرگترین گروه افراد مبتلا به عفونت را تشکیل می‌دهند و مسئول ۵۰٪ کل موارد گزارش شده هستند در حدود ۵٪ از این ۵۰٪، معتاد تزریقی هم هستند.
- دگرجنس‌بازان در میان اعضای سایر گروه‌های پرخطر مسئول ۲۰٪ مورد عفونت در فاصله زمان سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۴ بوده است. این گروه بزرگترین گروه مبتلایان جدید آفریقا و آسیا را تشکیل می‌دهد و اغلب موارد جدید در زنان مبتلا شده توسط همبستران مردشان می‌باشند.
- معتادین به مواد مخدر تزریقی بدون هیچ‌گونه پیشینه از همجنس‌بازی، بزرگترین گروه بعدی را تشکیل داده و معرف ۲۰٪ از کل بیماران ۹٪ موارد جدید در سال ۲۰۰۹ می‌باشند.
- هموفیلی‌ها، خصوصاً آنهایی که از ۱۹۸۵، مقایر بالای از عصاره فاکتور VIII یا IX دریافت کردند، ۵/۰ درصد کل موارد را تشکیل می‌دهند.

- سایر دریافت‌کننده‌های خون کامل یا اجزای خونی (مانند پلاکت و پلاسما) آلوده به HIV، ۱٪ بیماران را تشکیل می‌دهد.
- عفونت HIV در نوزادان، نزدیک به ۲٪ موارد AIDS در جمعیت کودکان رخ می‌دهد. اکثر این موارد به علت انتقال مادر به کودک رخ می‌دهد (جلوتر توضیح داده می‌شود).
- در حدود ۵٪ موارد، عامل خطر قابل تعیین نیست.

از موارد مطرح شده، قابل استنتاج است که انتقال HIV هنگامی رخ می‌دهد که تبدلی در خون یا مایعات بدن که حاوی ویروس یا سلول‌های آلوده به ویروس‌اند، رخ دهد. سه راه اصلی انتقال عبارتست از تماس جنسی، تلقیح خونی و انتقال مادر به نوزاد.

- انتقال آمیزشی آشکارا روش غالب آلودگی در سراسر جهان می‌باشد و مسئول بیش از ۷۵٪ تمام موارد انتقال HIV به شمار می‌رود. در ایالات متحده، از آنجایی که اکثر مبتلایان مردانی‌اند که با مرد رابطه جنسی داشته‌اند، انتقال جنسی عمده‌تاً در مردان هم جنس‌باز رخ می‌دهد. این ویروس در مایع منی، وجود دارد، و از طریق پارگی‌ها یا سائیدگی‌های مخاط دهان یا مقعد یا تماس مستقیم با سلول‌های پوشاننده مخاط وارد بدن گیرنده می‌شود. انتقال ویروس از دو طریق صورت می‌پذیرد: (۱) تلقیح مستقیم به عروق خونی از طریق تروما، و (۲) عفونی شدن سلول‌های DC یا CD4+ مخاط. حضور همزمان سایر بیماری‌های منتقله از راه جنسی که سبب بروز زخم‌های تناسلی می‌شوند، انتقال جنسی ایدز کمک می‌کنند. گنوره و کلامیدیا نیز عمده‌تاً از طریق افزایش محتوای سلول‌های التهابی (که احتمالاً حامل HIV هستند) در مایع منی، به عنوان عوامل کمکی برای انتقال HIV عمل می‌کنند. ویروس HIV در سلول‌های مهبل و گردن رحم زنان آلوده وجود دارد و همچنین می‌تواند از زنان به مردان نیز منتقل شود که البته میزان مؤثر بودن این انتقال تقریباً ۸ بار کمتر از روش برعکس آن است.

- انتقال خونی HIV. در سه گروه از افراد به خوبی اثبات شده است: معتادین به مواد مخدر تزریقی، مبتلایان به هموفیلی که عصاره فاکتور VIII یا IX دریافت کرده‌اند، و کسانی که امروزه در ایالات متحده، انتقال خونی تنها در مصرف‌کنندگان مواد وریدی رخ می‌دهد. این انتقال از طریق سرنگ، سوزن یا سایر ابزار آلوده به خون حاوی HIV، که به

1- bisexual

تبدیل سرمی پس از قرارگیری اتفاقی در معرض خون آلوده به هیپاتیت B حدوداً ۳۰٪ است.

### ویژگی‌های HIV

HIV، نوعی رتروویروس انسانی غیرتغییرشکل‌یابنده است که به خانواده لنتی‌ویروس‌ها تعلق دارد. در این گروه ویروس نقص ایمنی گربه‌ای، ویروس نقص ایمنی میمون، ویروس ویسنای گوسفند، ویروس نقص ایمنی گاوی و ویروس آنمی عفونی اسبی قرار دارد.

دو نوع HIV که به لحاظ ژنتیکی متفاوت ولی مرتبطاند، از بیماران مبتلا جداسازی شده است. این دو نوع را HIV-1 و HIV-2 می‌نامند. HIV-1 شایع‌ترین نوع در ایالات متحده، اروپا، آفریقای مرکزی است، در حالی که HIV-2 سبب بیماری مشابهی در غرب آفریقا و هند می‌شود. بحث پیش رو اساساً مربوط به HIV-1 است اما به طور عمده، قابل انطباق با HIV-2 می‌باشد.

### ساقتمان HIV

ویریون HIV-1، همانند اکثر رتروویروس‌ها، کروی بوده و حاوی هسته‌ای<sup>۲</sup> با کدورت الکترونی و مخروطی شکل است که توسط پوشش لیپیدی مشتق از غشاء سلول میزبان احاطه شده است (شکل ۳۷-۵). هسته‌این ویروس حاوی: (۱) پروتئین اصلی کپسید p24، (۲) پروتئین نوکلئوکپسید p7/p9، (۳) دو رونوشت از RNA ژنومی، و (۴) سه آنزیم ویروسی (پروتئاز، ترانس‌کریپتاز معکوس، و اینتگرز) می‌باشد. پروتئین p24 فراوان‌ترین آنتی‌ژن ویروس است و آنتی‌ژنی است که در سنجش‌های تشخیص عفونت HIV، به‌طرز گسترده‌ای استفاده می‌شود. هسته ویروس به وسیله یک پروتئین ماتریکس موسوم به p17 که در زیر پوشش ویریون قرار دارد، احاطه شده است. دو گلیکوپروتئین ویروسی (gp120 و gp41)، که برای آلوده شدن سلول‌ها به HIV حیاتی هستند، به صورت برجستگی‌های پراکنده‌ای بر روی پوشش ویروس قرار دارند. ژنوم *HIV RNA* حاوی ژن‌های *gag*، *pol* و *env* است که سه ژن تیپیک رتروویروس‌ها به شمار می‌روند. محصولات ژن‌های *gag* و *pol* ابتدا به پروتئین‌های پیش‌ساز بزرگی ترجمه می‌شوند که می‌بایست به وسیله پروتئاز ویروسی شکسته شوند تا پروتئین‌های بالغ را به‌وجود آورند. علاوه بر این سه ژن رتروویروسی متعارف، HIV حاوی چندین ژن دیگر نیز هست (به این ژن‌ها اسامی سه حرفی

طور اشتراکی استفاده شوند رخ می‌دهد. انتقال HIV از طریق انتقال خون یا فرآورده‌های خونی از قبیل عصاره لئوفیلیزه فاکتور VIII و IX، عملاً ریشه‌کن شده است. این ریشه‌کنی مرهون اقدامات انجام شده در بهداشت عمومی همچون غربالگری خون و پلاسمای اهدایی از نظر آنتی‌بادی علیه HIV، کرایتریای دقیق برای آماده‌سازی فاکتور VIII و IX و غربالگری دهنده‌ها بر اساس شرح حال آنها، می‌باشد. احتمال خطر بسیار اندکی برای آلوده شدن به AIDS از طریق خون‌های سرونکاتیو وجود دارد، چرا که افرادی که به تازگی آلوده شده‌اند ممکن است سرونکاتیو باشند. در حال حاضر این خطر، ۱ مورد در ۲ میلیون واحد خون انتقال یافته است.

انتقال مادر به نوزاد، همان‌گونه که پیشتر گفته شد، مادر به شیرخوار علت عمدهٔ آلودگی کودکان است. مادران آلوده HIV را از سه راه انتقال می‌دهند: (۱) خلال جفتی<sup>۱</sup> در رحم (۲) در حین وضع حمل از طریق مجرای تولد آلوده؛ و (۳) از طریق خوردن شیر آلوده به HIV. از این میان، انتقال در حین تولد (اینترپارتوم) و بلافاصله پس از زایمان (بری‌پارتوم)، شایع‌ترین روش‌ها در ایالات متحده است. میزان انتقال از طریق مادر به نوزاد، در نواحی مختلف جهان از ۷-۹٪ متفاوت است. عوامل افزایش‌دهندهٔ خطر انتقال عبارتند از: بار ویروسی بالای مادر، تعداد سلول CD4+ T پایین و کوریوآمینیوتیت. خوشبختانه با تجویز درمان ضد رتروویروس برای مادران حامله در ایالات متحده، این شیوه انتقال عملاً ریشه‌کن شده است اما در مناطقی از جهان که این درمان در دسترس نیست، یکی از روش‌های اصلی انتقال باقی مانده است.

نگرانی زیادی در جامعهٔ مردم و کارکنان بهداشتی دربارهٔ انتشار آلودگی با HIV در خارج از گروه‌های پرخطر، وجود دارد. بررسی‌های دامنه‌دار حاکی از آنند که آلودگی به HIV نمی‌تواند از طریق تماس‌های شخصی سطحی در محیط خانه، محل کار یا مدرسه، انتقال یابد. انتشار توسط نیش حشرات عملاً غیر ممکن است. درخصوص انتقال عفونت HIV به کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، به‌نظر می‌رسد خطری فوق‌العاده کم اما مسلم وجود دارد. تبدیل سرمی<sup>۲</sup> به‌دنبال آسیب ناشی از فرورفتن اتفاقی سوزن یا قرارگیری پوست آسیب‌دیده در معرض خون آلوده طی حوادث آزمایشگاهی، به اثبات رسیده است. خطر تبدیل سرمی به دنبال needle-stick حدوداً ۰/۳ درصد است. و با تجویز درمان ضد رتروویروسی، طی ۲۴-۴۸ ساعت بعد، این خطر به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. در مقام مقایسه، میزان

1- transplacental

2- seroconversion

3- core

اثرات عفونت HIV بر هم کدام از این دو دستگاه به طور جداگانه مورد بحث قرار گرفته است.

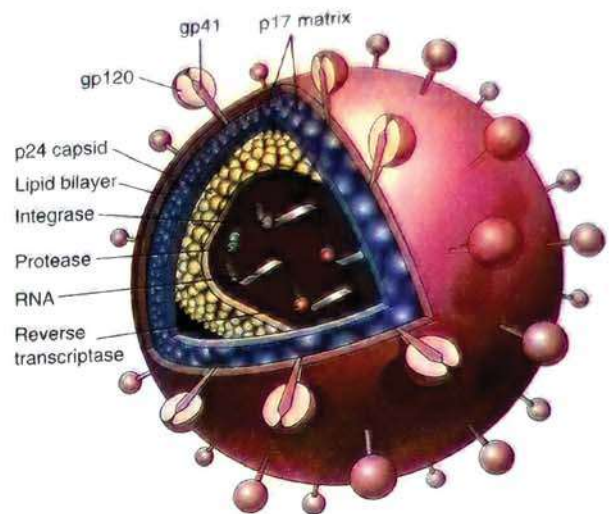
**نقص ایمنی شدید** که عمدتاً ایمنی سلولی را درگیر کرده است، شاه علامت AIDS است. این امر ناشی از عفونت HIV است که سبب کاهش سلول‌های  $CD4^+ T$  و نقص در عملکرد سلول‌های  $T$  کمک کننده و سایر سلول‌های ایمنی‌ای می‌شود که زنده مانده‌اند. در ابتدا به مکانیسم‌هایی می‌پردازیم که ویروس با استفاده از آنها وارد سلول‌های  $T$  و ماکروفاژها می‌شود و در درون این سلول‌ها همانندسازی می‌کند. سپس به طور مفصل‌تری، کنش متقابل HIV و اهداف سلولی‌اش را بررسی می‌کنیم.

### چرخه زندگی HIV

چرخه زندگی HIV این است: عفونی کردن سلول‌ها، ادغام پروویروس‌ها در ژنوم سلول میزبان و تولید و آزادسازی ویروس‌های عفونت‌زا (شکل ۳۸-۵). مولکول‌ها و مکانیسم‌های هر یک از این مراحل، تا حد زیادی کشف شده است.

### عفونی شدن سلول‌ها با HIV

HIV با استفاده از مولکول  $CD4$  به عنوان گیرنده و استفاده از رستپورهای کموکاینی به عنوان کمک گیرنده، سلول‌ها را عفونی می‌کند (شکل ۳۸-۵). اتصال  $gp120$  ویروس HIV به  $CD4$  برای عفونت الزامی و جزئی از تروپیسیم (سوگرایی) ویروس برای سلول‌های  $CD4^+ T$  و مونوسیت‌ها/ ماکروفاژهای  $CD4^+$  و DC است. اتصال  $gp120$  به  $CD4$  برای ورود به سلول کافی نیست و HIV برای این کار بایستی به مولکول‌های سطحی دیگر (کمک گیرنده یا coreceptor) نیز متصل شود. گیرنده‌های کموکاینی، به خصوص  $CCR5$  و  $CXCR4$ ، این نقش را ایفا می‌کنند. ایزوله‌های HIV را میتوان بر اساس استفاده‌شان از کمک گیرنده‌ها از هم افتراق داد: سویه‌های  $R5$  از  $CCR5$  و سویه‌های  $X4$  از  $CXCR4$  استفاده می‌کنند، برخی سویه‌ها ( $R5X4$ ) از هر دو استفاده می‌کنند و سوگرایی دوگانه (dual-tropism) دارند. سویه‌های  $R5$  ترجیح می‌دهند که رده مونوسیت‌ها / ماکروفاژها را آلوده کنند و به آنها  $M$ -تروپیک می‌گویند، در حالی که سویه‌های  $X4$  به‌طور ترجیحی، سلول‌های  $T$  را آلوده می‌کنند و به آنها  $T$ -تروپیک می‌گویند؛ البته این تقسیم‌بندی مطلق نیست. پلی‌مورفیسیم ژن کدکننده  $CCR5$  با میزان استعداد به عفونت HIV هم بستگی دارد. حدود ۱٪ از آمریکایی‌های سفیدپوست، دو کپی جهش‌یافته ژن  $CCR5$  را به ارث می‌برند و به  $R5$  HIV مقاوم‌اند. حدود ۲۰٪ افراد از لحاظ آلل‌های محافظت‌کننده  $CCR5$ ، هتروزایگوت‌اند، این افراد مصون از ایدز نیستند اما شروع بیماری، پس از عفونت، در این

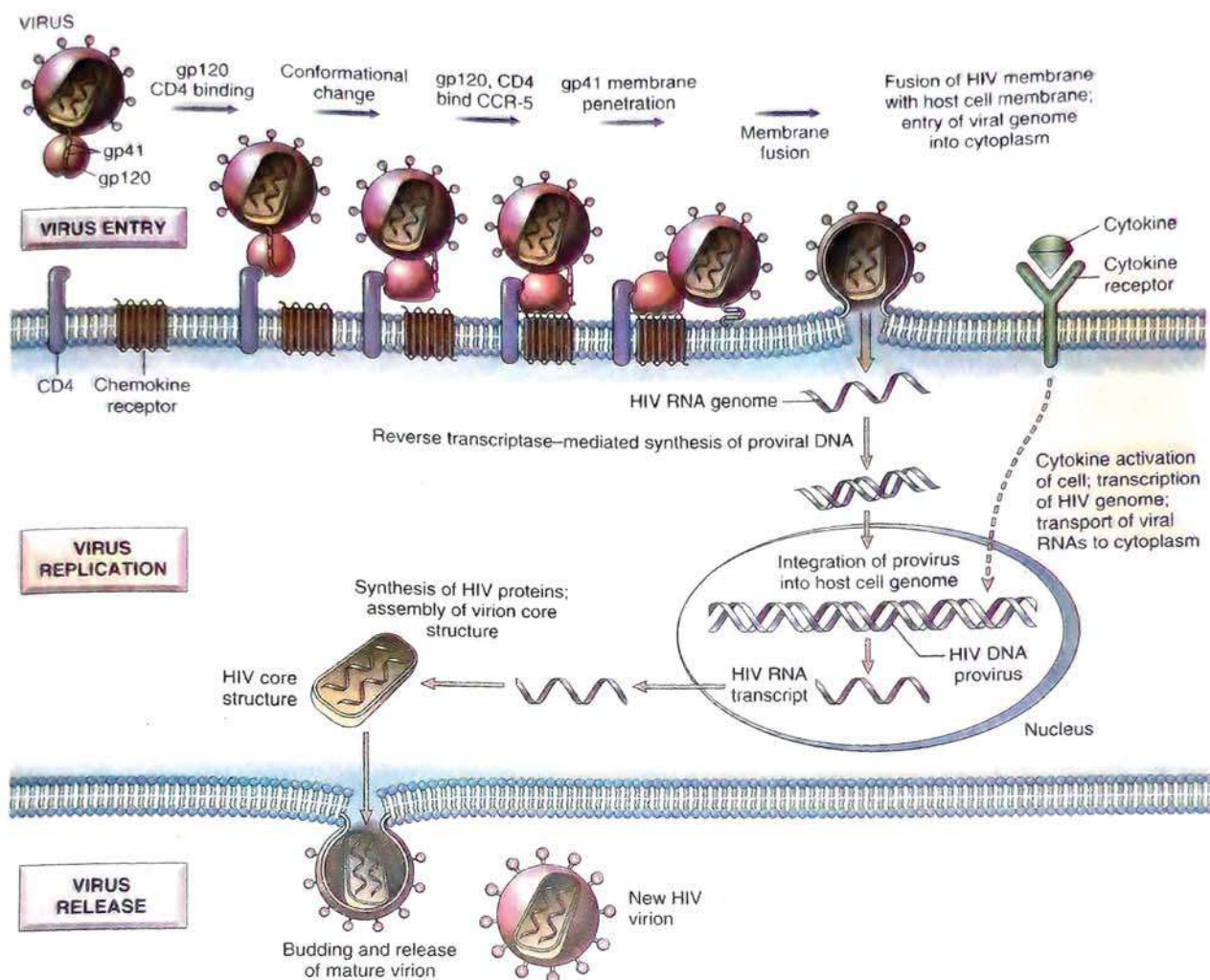


شکل ۳۷-۵ ساختار HIV-1. ذره ویروسی به وسیله یک غشای دولایه لیپیدی برگرفته از سلول میزبان پوشیده شده و گلیکوپروتئین‌های ویروسی gp120 و gp41 جابه‌جا در آن فرو رفته‌اند.

داده شده است، نظیر  $vif$ ،  $rev$ ،  $tat$ ،  $nef$ ،  $vpr$  و  $vpu$  که سنتز و سرهم‌بندی ذرات عفونت‌زای ویروس را تنظیم می‌کنند. آنالیز توالی اسید نوکلئیک نمونه‌های مختلف ویروسی، تنوع قابل ملاحظه‌ای را در بسیاری از قسمت‌های ژنوم HIV نشان می‌دهد. اکثر این تغییرات در نواحی خاصی از توالی‌های کدکننده گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروس رخ می‌دهند. از آنجا که پاسخ ایمنی بر ضد HIV-1 بر ضد پوشش آن صورت می‌گیرد، چنین تغییرپذیری شدیدی در ساختمان آنتی‌ژنی آن، اشکالات زیادی را بر سر راه تولید واکسن این بیماری به وجود می‌آورد. بر اساس تفاوت‌های ژنتیکی، HIV-1 را می‌توان به سه زیر گروه تقسیم کرد:  $M$  (major)،  $O$  (outlier) و بر (نه  $M$  و نه  $O$ ) ویروس‌های گروه  $M$  که شایع‌ترین شکل ویروس در سراسر جهان هستند، به نوبه خود به زیرگروه‌های دیگری تقسیم می‌شوند (که اصطلاحاً  $clades$  نام دارند) و از  $A$  تا  $K$  نامگذاری می‌شوند. توزیع جغرافیایی درسته‌ها با یکدیگر متفاوت است؛ نوع  $B$  شایع‌ترین شکل در اروپای غربی و ایالات متحده است و نوع  $E$  شایع‌ترین شکل در تایلند می‌باشد. اخیراً، زیر نوع  $C$ ، که سریع‌الانتشارترین  $clade$  در سراسر جهان است، در هند، اتیوپی و آفریقای جنوبی حضور دارد.

### نحوه بیماری‌زایی عفونت HIV و AIDS

با وجود اینکه HIV می‌تواند بسیاری از بافت‌ها را عفونی کند اما دو هدف اصلی آن سیستم ایمنی و دستگاه عصبی مکرزی است.



شکل ۳۸-۵ چرخه زندگی HIV، از ورود ویروس تا تولید ویرونهاى عفونت‌زا.

سلول‌های هدف می‌شود و الحاق ویروس و سلول میزبان را باعث می‌شود. پس از الحاق، هسته ویروس که حاوی ژنوم HIV است، وارد سیتوپلاسم سلول می‌شود.

#### همانندسازی ویروس

پس از ورود، ژنوم RNA ویروس تحت رونویسی معکوس قرار می‌گیرد و DNA دورشته‌ای مکمل، سنتز می‌شود (DNA: cDNA پیش‌ویروسی) (شکل ۳۸-۵). در سلول T خاموش، ممکن است cDNA HIV، به شکل اپیزودی خطی، در سیتوپلاسم باقی بماند و در سلول‌های T در حال تقسیم، cDNA حلقوی می‌شود و پس از ورود به هسته در ژنوم میزبان ادغام می‌شود. ممکن است پس از ادغام، پیش ویروس (پروویروس) برای ماه‌ها تا سال‌ها خاموش بماند (فرم نهفته). از

افراد با تأخیر همراه است. هموگوزیگوت‌های مذکور در جمعیت آفریقایی و شرق آسیا نادرند. کنش متقابل بین گلیکوپروتئین‌های HIV و گیرنده‌های آنها بر سطح سلول روشن شده است. پوشش HIV، دو گلیکوپروتئین دارد که بین این دو ارتباط غیر کووالانسی وجود دارد، این دو گلیکوپروتئین gp120 (که سطحی است) و gp41 (که خلال غشایی است). قدم اولیه در عفونی کردن، اتصال gp120 به CD4 است که سبب تغییرات در ساختار ظاهری gp120 می‌شود. این تغییر ساختار gp120 ناحیه شناسایی جدیدی در gp120 ایجاد می‌کند که قادر به اتصال به CCR5 یا CXCR4 است. اتصال به کمک گیرنده‌ها سبب القای تغییراتی در ساختار ظاهری gp41 می‌شود و این تغییر، ناحیه‌ای هیدروفیل را در نوک gp41 ایجاد می‌کند که پپتید اتصال‌ی نام دارد. این پپتید وارد غشای

مرگ‌های سلول T، بر تعداد جایگزین شده پیشی می‌گیرد. علاوه بر گشتن سلول‌ها به‌طور مستقیم توسط ویروس (از طریق جوانه زدن پارتیکل و ایجاد نقص در سنتر پروتئین‌های سلول میزبان)، مکانیسم‌های دیگری نیز وجود دارد که سبب مرگ یا نقص سلول‌های T می‌شود:

- در پاسخ به HIV یا عفونت‌های رایج در افراد مبتلا به ایدز، فعال شدن مزمن سلول‌های غیرعفونی اتفاق می‌افتد و به آپوپتوز این سلول‌ها منجر می‌شود.
- عفونت HIV در ارگان‌های لنفی (طحال، غدد لنفاوی، لوزه‌ها)، منجر به تخریب پیشرونده داربست این ارگان‌ها و از بین رفتن سلول‌های بافت‌های لنفاوی، می‌شود.
- اتصال سلول‌های آلوده و غیرآلوده، سلول‌های سنمیشیا (سلول‌های غول‌آسا) به وجود می‌آورد. این اتصال از طریق تعامل مولکول‌های CD4 سلول‌های غیرآلوده و gp120 سلول‌های آلوده اتفاق می‌افتد. سلول‌های اتصال، معمولاً ظرف چند ساعت می‌میرند.
- نقص‌های کیفی در عملکرد سلول‌های T، حتی در افراد آلوده به HIV که بی‌علامتند، نقص‌هایی در عملکرد سلول‌های T دیده می‌شود، از جمله: کاهش تکثیر سلول‌های T تحت القای آنتی‌ژن، کاهش پاسخ‌های  $T_H1$  در ارتباط با  $T_H2$ ، نقص در پیام‌رسانی درون سلولی و ... . کاهش پاسخ‌دهی  $T_H1$ ، به نقص شدید ایمنی سلولی منجر می‌شود. همچنین در اوایل سیر بیماری، کاهش سلول‌های خاطره نیز اتفاق می‌افتد.

عفونت نهفته یا عفونت مزمن و کم سلول‌های T، یکی از ویژگی‌های مهم عفونت HIV است. ادغام پیش ویروس، بدون اینکه به بیان ژن ویروس منجر شود (عفونت نهفته)، می‌تواند ماه‌ها و سال‌ها باقی بماند. حتی در صورت درمان قوی ضد ویروسی، که به لحاظ عملی خون را از لحاظ ویروس HIV استریل می‌کند، عفونت نهفته سلول‌های  $CD4+$  (هم T و هم ماکروفاژ) گره‌های لنفاوی، از بین نمی‌رود. بر اساس برخی برآوردها، در این حالت در حدود ۵۰٪ سلول‌های T در گره‌های لنفاوی دچار عفونت نهفته هستند. از آنجایی که اغلب این سلول‌های  $CD4+$  T، سلول‌های خاطره‌ای هستند که ماه‌ها تا سال‌ها طول عمر دارند، بنابراین سلول‌های دارای عفونت نهفته، به صورت مخزن پایدار ویروس عمل می‌کنند.

**عفونت HIV در سلول‌هایی غیر از سلول‌های T**  
افزون بر سلول‌های T، عفونت ماکروفاژها و DCها نیز در بیماری‌زایی HIV نقش مهمی ایفا می‌کنند.

طرف دیگر DNA پیش ویروسی می‌تواند رونویسی شود و متعاقب آن پروتئین‌های مورد نیاز برای تشکیل پارتیکل‌های ویروسی بیان شود. HIV می‌تواند سلول‌های T فعال شده و خاطره را آلوده کند اما بر سلول‌های T بکر (در حال استراحت) اثر ندارند.

کامل شدن چرخه زندگی ویروسی در حالت نهفته، تنها پس از فعال شدن سلول انجام می‌شود و در مورد اغلب سلول‌های  $CD4+$ ، فعال شدن ویروس به معنای مرگ سلول است. فعال شدن سلول‌های T با آنتی‌ژن‌ها یا سیتوکاین‌ها سبب تنظیم افزایشی فاکتورهای رونویسی می‌شود از جمله NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B تحت اثر این تنظیم افزایشی از سیتوزول به سمت هسته حرکت می‌کند و در آنجا به توالی‌های تنظیمی چندین ژن اتصال می‌یابد، از جمله ژن‌های سیتوکاین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی؛ در نتیجه این اتصال، رونویسی از ژن‌های مذکور تقویت می‌شود.

توالی‌های التهابی تکرارشونده طولانی ژنوم HIV، حاوی نواحی اتصال به NF- $\kappa$ B می‌باشد، در نتیجه، اتصال فاکتورهای رونویسی، سبب فعال شدن بیان ژن ویروسی می‌شود. یک سلول  $CD4+$  که به صورت نهفته آلوده است را تصور کنید. در صورت مواجهه این سلول با آنتی‌ژن محیطی، تحت القای NF- $\kappa$ B، رونویسی از DNA پروویروسی HIV، فعال می‌شود و در نهایت به تولید ویرون‌ها و مرگ سلولی منتج می‌شود. به علاوه TNF و سایر سیتوکاین‌هایی که توسط ماکروفاژهای فعال شده تولید می‌شوند نیز، سبب تحریک فعالیت NF- $\kappa$ B و متعاقباً، تولید RNA ی HIV می‌شوند. این پروسه «فعال شدن» ممکن است نتیجه تحریک آنتی‌ژنیک HIV یا سایر میکروارگانیسم‌ها باشد. افراد HIV مثبت، در معرض خطر افزایش یافته عفونت‌های راجعه قرار دارند، که این امر، باعث فعالیت افزایش یافته لنفوسیت‌ها و تولید سیتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود و این چرخه تحریک تولید بیشتر HIV، از بین رفتن بیشتر سلول‌های  $CD4+$  T و عفونت‌های بیشتر، تکرار می‌شود. بنابراین، می‌توان فهمید که عفونت HIV چگونه یک چرخه معیوب ایجاد کرده، و در نهایت منجر به تخریب شدید سیستم ایمنی می‌شود.

### مکانیسم‌های از بین بردن سلول T، در عفونت HIV

از بین رفتن سلول‌های  $CD4+$  T، عمدتاً ناشی از اثرات سیتوپاتیک سیستم ویروس در حال تکثیر است. در افراد آلوده، روزانه حدود ۱۰۰ بلیون پارتیکل ویروسی جدید تولید و ۲-۱ بلیون سلول  $CD4+$  T، می‌میرد. مرگ سلول‌های  $CD4+$  T، ممکن است به نقص شدید ایمنی منتج شود. سیستم ایمنی می‌تواند سلول‌های  $CD4+$  T را جایگزین کند، اما با پیشرفت بیماری، تعداد

بر این باورند که نقایص عصبی حاصله، ناشی از محصولات ویروسی و فاکتورهای محلولی است که توسط میکروگلیاهای آلوده تولید می‌شود؛ موادی نظیر: IL-1، TNF و IL-6.

## خلاصه

### چرخه زندگی HIV و بیماری‌زایی ایدز

- ورود ویروس به سلول‌ها: نیازمند CD4 و گسترده‌ها کمکی است که مخصوص کموکاین‌ها می‌باشند. عملکرد این گیرنده‌ها نیازمند gp120 و هم‌جوشی با پروتئین gp41 ویروس است. اهداف سلولی اصلی سلول‌های T یاریگر CD4، ماکروفاژها و DCها هستند.
- تکثیر ویروسی: ژنوم پروویروس به DNA سلول میزبان وارد می‌شود. بیان ژن ویروسی توسط محرک سلول‌های آلوده شده صورت می‌گیرد (نظیر میکروب‌های عفونی و سیتوکین‌های تولید شده در حین پاسخ‌های ایمنی طبیعی).
- پیشرفت عفونت: شامل عفونت حاد سلول‌های T مخاطی و DCها، ویرمی به همراه انتشار ویروس، عفونت نهفته سلولی در بافت لنفوئید و تداوم تکثیر ویروسی و از دست رفتن پیشرونده سلول‌های T CD4+ داشت.
- مکانیسم‌های نقص ایمنی:
  - فقدان سلول‌های T CD4+؛ مرگ سلولی در حین تکثیر ویروس و جوانه زدن آن (مشابه سایر عفونت‌های سیتوپاتیک)؛ آپوپتوز در نتیجه تحریک مزمن، کاهش تولید تیموس و نقایص عملکردی
  - نقص عملکرد ماکروفاژ و DC
  - تخریب ساختار بافت‌های لنفاوی (دیررس)

### تاریخچه و دوره طبیعی عفونت HIV

- بیماری HIV با یک عفونت حاد آغاز می‌شود که به‌طور نسبی توسط سیستم ایمنی میزبان کنترل می‌شود، سپس این بیماری، به شکل عفونت بافت‌های لنفاوی محیطی، به‌طور مزمن پیشرفت می‌کند (شکل‌های ۳۹-۵ و ۴۰-۵).
- فاز حاد، به‌طور معمول ویروس از طریق سطوح مخاطی وارد بدن می‌شود و مشخصه عفونت حاد (زودرس) این ویروس، عفونی شدن سلول‌های T CD4+ (که CCR5 را بروز می‌دهند) بافت‌های لنفوئید مخاطی و مرگ بسیاری از آنهاست. از

ماکروفاژها. همچون سلول‌های T، اغلب ماکروفاژهایی که در بافت‌ها یافت می‌شوند، عفونی‌اند و در برخی بافت‌ها نظیر ریه‌ها و مغز، ۵۰-۱۰٪ ماکروفاژها آلوده‌اند. تقسیم سلولی، برای فرآیند ورود به هسته و همانندسازی اغلب رتروویروس‌ها الزامی است، با این حال HIV-1 می‌تواند در ماکروفاژهای تمایز یافته‌ای که در حال تقسیم تکثیر شود و چنین ماکروفاژهایی ممکن است حاوی مقادیر بالایی از پارتیکل‌های ویروس باشند. حتی با وجود امکان همانندسازی ویروس در ماکروفاژ، بر خلاف سلول‌های T CD4+، این ماکروفاژها تقریباً دچار سیتوپاتی نمی‌شوند. بنابراین ماکروفاژها می‌توانند مخزنی برای عفونت باشند و در مراحل پایانی HIV که تعداد سلول‌های T CD4+ به شدت کاهش یافته است، این ماکروفاژها، محلی مهم برای همانندسازی ویروس باشند.

سلول‌های دندریتیک DCهای مخاطی می‌توانند توسط ویروس عفونی شوند و این ویروس را به گره‌های لنفاوی منتقل کنند و در آنجا این ویروس به سلول‌های T CD4+ انتقال می‌یابد. DCهای فولیکولار در مراکز زیای گره‌های لنفاوی نیز، مخزنی بالقوه برای HIV اند. با وجود اینکه برخی DCهای فولیکولار به عفونت HIV مستعدند، اغلب پارتیکل‌های ویروسی، بر سطح زواید این سلول‌ها یافت می‌شود.

عملکرد سلول B در عفونت HIV. سلول‌های B توسط HIV عفونی نمی‌شوند اما ناهنجاری‌های شدیدی را در جریان این بیماری از خود نشان می‌دهند. به طرز متناقض، علی‌رغم فعال شدن خودبه‌خودی سلول‌های B و هیپرگاماگلوبولینمی، سلول‌های B در بالا بردن آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های تازه‌وارد، ناتوانند. این نقص در پاسخ آنتی‌بادی می‌تواند به علت فقدان کمک کافی سلول‌های B و همچنین نقایص ایجاد شده در سلول‌های B، در جریان این بیماری باشد.

### نقشه بیماری‌زایی درگیری سیستم اعصاب مرکزی

همچون سیستم لنفاوی، سیستم عصبی هم، هدفی برای عفونت HIV است. ماکروفاژها و میکروگلیاها (سلول‌هایی در CNS که به رده ماکروفاژ تعلق دارند)، سلول‌های اصلی هدف عفونت HIV در CNS اند. این باور وجود دارد که HIV توسط مونوسیت‌های آلوده به مغز برده می‌شود. در پشتیبانی از این ایده، تقریباً تمام HIVهای جدا شده از مغز، منحصراً M تروپیک‌اند. با این حال، مکانیسم آسیب‌زدن HIV به مغز روشن نیست. از آنجایی که نوروپاتی با HIV آلوده نمی‌شوند و وسعت تغییرات نوروپاتولوژیک اغلب کمتر از علائم بالینی است، اغلب پزشکان

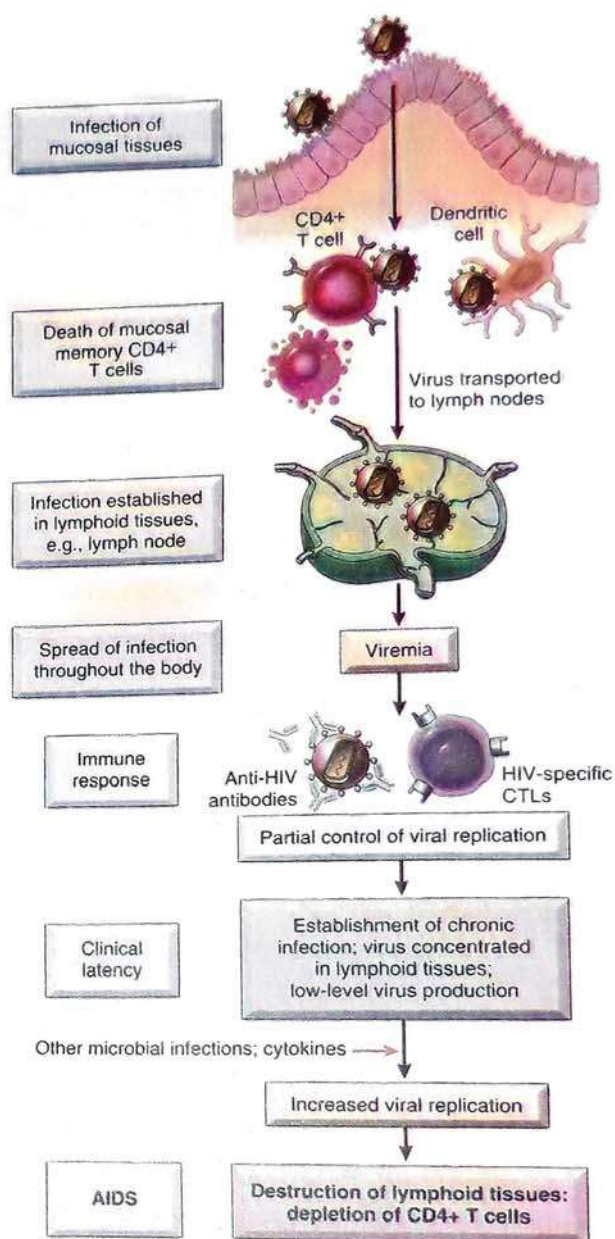
آنجایی که بافت‌های مخاطی، بزرگترین مخزن سلول‌های T بدن هستند و همچنین، این بافت‌ها محل اقامت اصلی سلول‌های T خاطره‌اند، نتیجه مرگ سلول‌های T در این نواحی، کاهش قابل ملاحظه لنفوسیت‌های بدن است. در این مرحله، سلول‌های عفونی کمی در خون و سایر بافت‌ها قابل تشخیص‌اند.

متعاقب عفونت مخاطی، انتشار ویروس و گسترش پاسخ ایمنی میزبان اتفاق می‌افتد. DCهای که در اپی‌تلیوم نواحی ورود ویروس قرار دارند، ویروس را می‌گیرند و به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند. در بافت‌های لنفاوی، DCها، HIV را از طریق تماس مستقیم سلول به سلول، سلول‌های CD4+ T منتقل می‌کنند. طی چندین روز بعد از مواجهه اول با ویروس، تکثیر ویروس در گره‌های لنفاوی قابل تشخیص است. این تکثیر موجب ایجاد ویرومی شود، بدین معنا که تعداد بالایی از پارتیکل‌های HIV در خون بیمار وجود دارد. این ویروس در سراسر بدن پخش می‌شود و سلول‌های، T کمک‌کننده، ماکروفاژها و DCها را در بافت‌های لنفاوی آلوده می‌کنند.

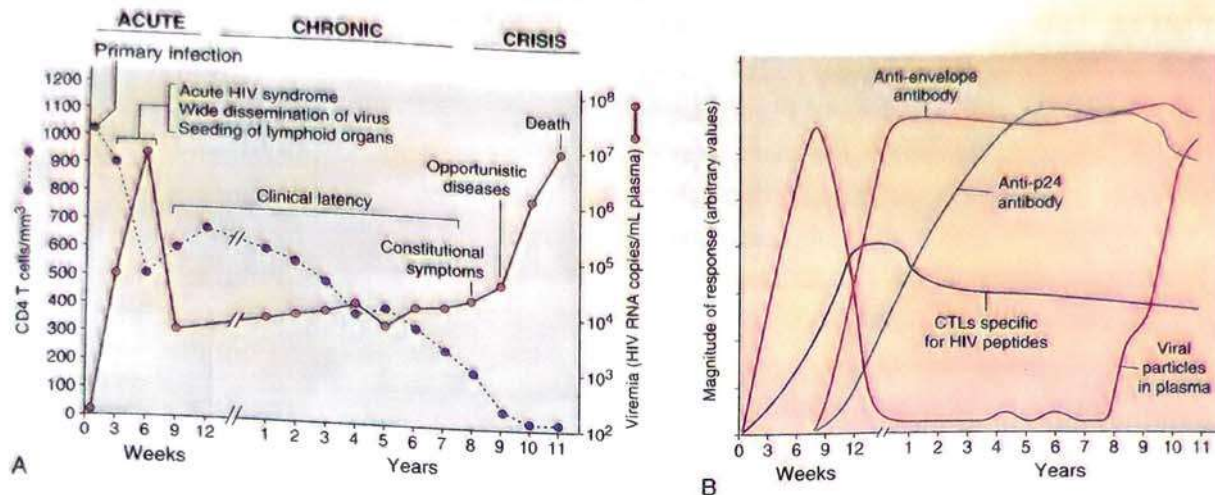
طی ۳-۶ هفته بعد از عفونت اولیه، ۹۰-۴۰٪ افراد عفونی شده، دچار سندرم HIV حاد می‌شوند. این سندرم به علت گسترش اولیه ویروس و پاسخ ایمنی میزبان ایجاد می‌شود. این فاز از بیماری موجب ایجاد نوعی ناخوشی حاد خودمحدودشونده و یک سری علائم غیر اختصاصی می‌شود، علائمی از قبیل درد گلو، درد عضلانی، تب، کاهش وزن و خستگی، که مجموعاً شبیه سرماخوردگی است. راش، لنفاوی نوپاتی، اسهال و استفراغ نیز ممکن است رخ دهد. این سندرم به‌طور معمول، ظرف ۲-۴ هفته به صورت خود به خودی بهبود می‌یابد.

همچنان که عفونت گسترش می‌یابد، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی ضد ویروس در افراد افزایش می‌یابد. شاهد این پاسخ‌ها تبدیل سرمی است که به‌طور معمول طی ۳-۷ هفته پس از مواجهه رخ می‌دهد. شاهد دیگر، ظهور سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+ است که علیه ویروس اختصاصی شده‌اند. حول وحوش زمانی که تیترا ویروس شروع به افت می‌کند، سلول‌های CD8+ T ای که علیه ویروس اختصاصی شده‌اند. این پاسخ‌های ایمنی، عفونت و تکثیر ویروس را کنترل می‌کند؛ شاهد این کنترل، افت ویروس در حدود ۱۲ هفته پس از مواجهه اولیه است، اگر چه این ویرومی کماکان شناسایی باقی می‌ماند.

• فاز مزمن. در فاز مزمن بیماری که در ادامه می‌آید طحال و گره‌های لنفاوی، مکان‌های اصلی تکثیر HIV و تخریب



شکل ۳۹-۵ نحوه بیماری‌زایی عفونت HIV-1، عفونت اولیه، در بافت‌های مخاطی اتفاق می‌افتد و سبب درگیری سلول‌های دندریتیک و سلول‌های CD4+ T می‌شود و بعد به گره‌های لنفاوی منتشر می‌شود. پاسخ‌های ایمنی میزبان، ویرومی را کنترل می‌کند، سپس بیمار وارد فاز نهفتگی بالینی می‌شود. طی این فاز، تکثیر ویروس در سلول‌های T و ماکروفاژها ادامه می‌یابد ولی مهار ایمنی نسبی‌ای هم وجود دارد (نشان داده نشده است). تخریب تدریجی سلول‌های CD4+ T ادامه می‌یابد و در نهایت، تعداد سلول‌های CD4+ T کاهش می‌یابد و بیمار به علائم بالینی یک AIDS تمام عیار دچار می‌شود. CTL، لنفوسیت T سیتوتوکسیک.



شکل ۴۰-۵ چرخه بالینی عفونت HIV. (A) سیر بالینی. دوره ابتدایی پس از عفونت اولیه با انتشار ویروس، ایجاد پاسخ ایمنی نسبت به HIV و اغلب یک سندرم ویروس حاد مشخص می‌شود. در طول دوران نهفتگی بالینی، همانندسازی ویروس ادامه می‌یابد و شمارش سلول  $CD4^+$  T به تدریج افت می‌کند تا به حد بحرانی برسد که خطر بیماری‌های مرتبط با AIDS به حداکثر می‌رسد. (B) پاسخ ایمنی به عفونت HIV. پاسخ لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTL) به HIV ۲ تا ۳ هفته پس از عفونت اولیه قابل تشخیص است و پس از ۹ تا ۱۲ هفته به اوج خود می‌رسد. طی این زمان گسترش قابل توجه کلون‌های اختصاص ویروس سلول  $CD4^+$  T رخ می‌دهد و پس از ۱۰-۱۲ هفته بیمار اختصاصی HIV می‌شوند. پاسخ ایمنی هومورال به HIV پس از حدوداً ۱۲ هفته به اوج می‌رسد.

داده می‌شوند) ظهور پیدا می‌کنند و در این مرحله گفته می‌شود که بیمار، AIDS پیشرفته دارد.

شدت ویروسی که از طریق سطح RNA ویروس HIV-1 در خون، اندازه‌گیری می‌شود، مارکر مفیدی برای میزان پیشرفت بیماری HIV است و در مدیریت بیماری افراد آلوده ایدز، به ابزاری ارزشمند است. میزان بار ویروس<sup>۱</sup> که در انتهای فاز حاد وجود دارد نشان دهنده تعادل حاصل شده بین ویروس و پاسخ میزبان است و در یک بیمار مشخص، می‌تواند تا چندین سال نسبتاً ثابت باشد. میزان ویروسی در مرحله ثبات را نقطه تعادل ویروس می‌نامند. نقطه تعادل ویروس، پیش‌بینی‌کننده خوبی برای سرعت کاهش سلول‌های  $CD4^+$  T و پیشرفت بیماری است. از آنجایی که از دست رفتن مهار ایمنی بیماری با کاهش تعداد سلول‌های  $CD4^+$  T همراهی دارد، مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (CDC)، بیماران را بر اساس تعداد سلول‌های  $CD4^+$  به سه دسته تقسیم می‌کند: بالاتر و مساوی  $500 \text{ cell}/\mu\text{L}$ ،  $200 \text{ cell}/\mu\text{L}$  و زیر  $200 \text{ cell}/\mu\text{L}$  (جدول ۱۵-۵). در غیاب درمان، اکثر بیماران دارای عفونت HIV، بعد از فاز

سلولی‌اند. در خلال این فاز، تظاهرات بالینی عفونت HIV اندک است یا وجود ندارد. به همین سبب، به این فاز از بیماری دوره نهفتگی بالینی می‌گویند. اگر چه سلول‌های T اندکی در خون محیطی، حاوی ویروس‌اند اما تخریب سلول‌های  $CD4^+$  T در بافت‌های لنفاوی (که تا ۱۰٪ آنها عفونی شده‌اند) ادامه می‌یابد و تعداد سلول‌های  $CD4^+$  T در گردش، به طرز ثابتی کاهش می‌یابد و نهایتاً، طی یک بازه چندین ساله، چرخه پیوسته‌ای از عفونت‌زایی ویروس، مرگ سلول T و عفونت‌زایی جدید ویروس و سبب کاهش ثابت و پیشرونده‌ای در تعداد سلول‌های  $CD4^+$  T واقع در بافت‌های لنفاوی و گردش خون می‌شود.

AIDS فاز پایانی بیماری، پیشرفت به سمت AIDS مشخصه AIDS، شکست در ایمنی میزبان، افزایش چشم‌گیر ویروس در پلاسما و بیماری بالینی تهدیدکننده حیات است. معمولاً بیمار با تب طول کشیده (بیشتر از ۱ ماه)، خستگی، کاهش وزن و اسهال مراجعه می‌کند. پس از یک بازه زمانی متغیر، عفونت‌های فرصت‌طلب شدید، نئوپلاسم‌های ثانویه یا بیماری بالینی نورولوژیک (که ذیل سرفصل بیماری‌های نشان‌دهنده AIDS یا ناخوشی‌های تعریف‌کننده ایدز، طبقه‌بندی می‌شوند و در ادامه توضیح

1- viral load

گروه‌بندی براساس سلول‌های CD4+ T			گروه‌بندی بالینی
۳	۲	۱	
$200 > \text{cells}/\mu\text{L}$	$200-499 \text{ cells}/\mu\text{L}$	$500 \leq \text{cells}/\mu\text{L}$	
A3	A2	A1	A. بی‌علامت: HIV حاد (اولیه) یا لنفادنوپاتی جنرالیزه پایدار
B3	B2	B1	B. علامت‌دار: نه A و نه C
			C. شرایط بیانگر ایدز: بیماری عمومی، بیماری عصبی یا نئوپلاسم

سلولی به صورت مولد آلوده نشده باشد، است. درمان چند دارویی ضدترت و ویروس‌ها مانع پیشرفت بیماری و شیوع عفونت‌های فرصت طلب و سایر عوارض می‌شود. با این حال درمان‌های موجود قادر به تخریب همه ویروس‌ها نمی‌باشند و در صورت توقف درمان، بیماری عود می‌کند. هنوز گسترش سوش‌های ویروس مقاوم به دارو به اثبات نرسیده است.

#### ویژگی‌های بالینی AIDS

در اینجا تظاهرات بالینی مرحله نهایی را، که به طور شایع ایدز نامیده می‌شود، به طور خلاصه بیان خواهیم کرد. در ایالات متحده یک بیمار بزرگسال تبیک مبتلا به ایدز با تب، کاهش وزن، اسهال، لنفادنوپاتی فراگیر، عفونت‌های متعدد فرصت‌طلب، بیماری نورولوژیک و در بسیاری از موارد نئوپلاسم‌های ثانویه مراجعه می‌نماید.

#### عفونت‌های فرصت‌طلب

عفونت‌های فرصت‌طلب مسئول مرگ‌های بیماران مبتلا به ایدز درمان نشده هستند. بسیاری از این عفونت‌ها، حاصل فعال شدن عفونت‌های نهفته است. این عفونت‌ها که در حضور سیستم ایمنی سالم و قوی کنترل شده باقی می‌مانند اما ریشه‌کن نمی‌شوند، چرا که برای هم‌زیستی با میزبان‌هایشان تکامل یافته‌اند. میزان واقعی این عفونت‌ها در نقاط مختلف جهان متفاوت است و با ظهور "درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال" (به آن HAART یا ART گویند) این عفونت‌ها به شدت کاهش یافته‌اند. درمان HAART یا ART ترکیبی از ۳ تا ۴ داروی بلاک‌کننده مراحل مختلف چرخه زندگی HIV است.

- حدود ۳۰-۱۵٪ کسانی که عفونت درمان نشده HIV دارند، دچار پنومونی‌ای می‌شوند که عامل آن پنوموسیستیس ژروسی است. قبل از ظهور HAART، ۲۰٪ بیماران مبتلا با این تابلو به پزشک مراجعه می‌کردند اما به علت کاربرد

مزمن که ۷-۱۰ سال طول می‌کشد، به سمت AIDS پیشرفت می‌کنند؛ اگر چه استثناهایی هم وجود دارد. در بیمارانی که نوع بیماری آنها به سرعت پیش‌رونده<sup>۱</sup> است، فاز مزمن به ۲-۳ سال پس از عفونت اولیه، خلاصه شود. ۱۵-۵٪ از کسانی که عفونت HIV دارند، بیماری‌شان از نوع فاقد پیشرفت در درازمدت<sup>۲</sup> است. فرم فاقد پیشرفت در درازمدت به بیمارانی اتلاق می‌شود که علی‌رغم عدم درمان عفونت HIV-1، بیماری‌شان برای مدت ۱۰ سال و بیش‌تر بی‌علامت باقی مانده است و همچنین در خلال این مدت شمارش سلول‌های CD4+ T آنها ثابت و سطوح ویرمی خون، پایین گزارش شده است (معمولاً ۵۰۰ کپی در mL). لازم به ذکر است که در حدود ۱٪ کسانی که دچار عفونت شده‌اند، سطح ویروس پلاسما غیر قابل تشخیص است (۵۰ تا ۷۰ کپی در mL)، به این افراد کنترل‌کننده‌های برتر<sup>۳</sup> می‌گویند. در راستای تلاش برای شناسایی عوامل ویروس و انسانی مؤثر در مسیر پیشرفت بیماری، افرادی که کنترل‌کننده‌های برتر هستند، مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند، چرا که مسیر بیماری آنها غیر معمول است. مطالعاتی که تاکنون انجام شده است نشان می‌دهد که این افراد از لحاظ متغیرهای مؤثر بر مسیر بیماری، گروه هتروژنی را تشکیل می‌دهند. در تحقیقاتی که ویروس‌های جدا شده از این بیماران مورد بررسی قرار گرفت، در اکثر موارد، هیچ ناهنجاری کیفی‌ای در این ویروس‌ها یافت نشد. این امر نشان می‌دهد که این مسیر غیرمعمول بیماری، به علت آلوده شدن به نوع "ضعیف" این ویروس نیست. از طرفی، در تمام موارد بررسی شده، شواهدی از نوعی پاسخ ایمنی ضد HIV قوی یافت می‌شود اما نوع ایمنی مرتبط با این پاسخ ایمنی، کاملاً مشخص نیست. در برخی افراد سطوح بالایی از پاسخ‌های سلول T CD8+ و CD4+ دیده می‌شود و این پاسخ در خلال دوره عفونت، بالا می‌ماند و به نظر می‌رسد که به ارث بردن آلل‌های خاصی از HLA، با مقاومت در برابر پیشرفت بیماری ارتباط داشته باشد و احتمالاً این آلل‌ها به فرد، امکان بالا بردن پاسخ‌های ضد ویروس سلول‌ها T را می‌دهد.

همه HIV به شکل DNA پیش ویروسی بوده و هیچ

1- rapid progressor

2- longterm-nonprogressors

3- elite controllers

نشده مبتلا به ایدز شایع است، اغلب به علت عفونت باکتری‌ها و آغازی‌های روده‌ای ایجاد می‌شود.

### تومورها

میزان بروز برخی تومورها، به خصوص سارکوم کاپوزی، سلول B، سرطان سرویکس (در خانم‌ها) و سرطان مقعد (در آقایان)، در مبتلایان به ایدز بالاست. غالباً به این تومورها، بدخیمی‌های تعریف‌کننده ایدز اطلاق می‌شود. تخمین زده می‌شود که ۴۰-۲۵٪ افراد دارای عفونت HIV درمان نشده، عاقبت به نوعی بدخیمی دچار می‌شوند. بسیاری از این تومورها، توسط ویروس‌های اتکوژن از جمله ویروس هرپس کاپوزی (سارکوم کاپوزی)، EBV (لنفوم سلول B) و پاپیلوما ویروس انسانی (کارسینوم سرویکس و مقعد) ایجاد می‌شوند. ویروس‌های مذکور، در افراد سالم که سیستم ایمنی کارآمد دارند، به صورت نهفته باقی می‌مانند. میزان خطر بدخیمی بالا در بیماران مبتلا به AIDS عمدتاً به علت عدم توانایی مهار ویروس‌های فعال شده و ایمنی سلولی تضعیف‌شده‌ای است که توانایی مقابله با سلول‌های آلوده به ویروسی که در حال بدخیم شدن هستند را ندارد. با پیشرفت درمان HIV، بیماران رفته‌رفته نقص ایمنی پیدا می‌کنند و میزان بروز بسیاری از این بدخیمی‌ها، خصوصاً سارکوم کاپوزی، کاهش پیدا کرده است. با این حال، افراد آلوده به HIV نسبت به سرطان‌هایی که در جمعیت عمومی وجود دارد، همچون سرطان ریه، پوست و برخی فرم‌های لنفوم، مستعدتر هستند.

سارکوم کاپوزی، سارکوم کاپوزی، نوعی تومور عروق است که در ایالات متحده نادر است و به عنوان یکی از بدخیمی‌های تعریف‌کننده ایدز به شمار می‌رود. ریخت‌شناسی سارکوم کاپوزی و میزان رخداد آن در افراد غیر آلوده به HIV، در فصل ۱۰ شرح داده شده است. در ابتدای اپیدمی AID2، تا ۳۰٪ مردان هم‌جنس‌گرا یا دگرجنس‌گرای مبتلا به HIV، سارکوم کاپوزی (KS) داشتند اما طی سال‌های اخیر با استفاده از HAART، کاهش چشم‌گیری در میزان بروز آن رخ داده است. اما در مناطق زیر صحرای آفریقا که عفونت HIV هم زیاد و هم غالباً درمان نشده است، KS یکی از شایع‌ترین تومورها است.

مشخصه ضایعات KS، تکثیر سلول‌های دوکی شکلی است که هم مارکرهای سلول‌های اندوتلیال را بروز می‌دهند (عروقی و لنفی) و هم مارکرهای عضله صاف را. همچنین ضایعات KS، محتوی ارتشاح سلول‌های التهابی مزمن هستند.

شواهد کاملی در دسترس است که عامل KS، ویروس هرپس KS (KSHV) است که نام دیگر آن، ویروس هرپس انسانی ۸

HAART، بروز این عفونت کاهش یافته است.

- شایع‌ترین عفونت قارچی در بیماران مبتلا به ایدز، کاندیدیاز است. کاندیدیاز دهانی نشانه‌ای از عدم جبران ایمنولوژیک در این افراد است و اغلب علامت گذر بیمار به سمت AIDS می‌باشد و معمولاً هنگامی که بیمار از کاتتر ثابت استفاده می‌کند یا دچار نوتروپنی القا شده با دارو می‌شود، رخ می‌دهد.

- سیتومگالوویروس (CMV) می‌تواند بیماری منتشر ایجاد کند اما بیشتر چشم و مجرای گوارشی را درگیر می‌کند. پیش از پیدایش HAART، کوریوریتینیت در ۲۰٪ بیماران رخ می‌داد اما امروز کاهش یافته است. رتینیت ناشی از CMV تقریباً منحصر در بیمارانی رخ می‌دهد که شمارش سلول T CD4+ آنها زیر ۵۰ عدد در میکرولیتر باشد. عفونت مجرای گوارشی با CMV، در ۱۰-۵٪ بیماران رخ می‌دهد و به صورت ازوفازیت و کولیت تظاهر می‌یابد. کولیت ناشی از CMV، زخم‌های متعدد مخاطی ایجاد می‌کند. در انتهای دوره بیماری در شرایط سرکوب ایمنی شدید، عفونت منتشر باکتریایی با مایکوباکتریوم غیرسل (آتیبیک) - عمدتاً مایکوباکتریوم آویوم درون‌سلولی - نیز رخ می‌دهد. همزمان با اپیدمی ایدز، میزان بروز سل نیز افزایش یافته است. یک سوم مرگ‌های ناشی از ایدز در جهان، به علت سل است اما در ایالات متحده عارضه‌ای ناشی به شمار می‌رود. موارد سل می‌تواند اولیه باشد یا در نتیجه فعال شدن مجدد عفونت نهفته به وجود بیاید. عفونت سل در بیماران آلوده به HIV همچون بیماران دیگر می‌تواند محدود به ریه‌ها باشد یا ارگان‌های دیگر را هم درگیر کند. گزارش‌ها نشان می‌دهد که مایکوباکتریوم‌های جدا شده از بیماران که به داروهای ضد مایکوباکتریایی مقاومت دارند، در حال افزایش است که این امر نگرانی‌هایی ایجاد می‌کند.

- کریپتوکوکوسیس در حدود ۱۰٪ بیماران AIDS رخ می‌دهد. همانند سایر موارد سرکوب ایمنی، شایع‌ترین تظاهر کریپتوکوکوسیس، مننژیت است. یکی دیگر از عواملی که به‌طور نسبتاً شایع به CNS افراد مبتلا به ایدز هجوم می‌برد، توکسوپلازما گوندی است باعث ایجاد انسفالیت شده و مسئول ۵۰٪ ضایعات CNS در این بیماران است.

- ویروس JC که نوعی پاپا ویروس است، یکی دیگر از عوامل مهم عفونت CNS در بیماران مبتلا به HIV است. این ویروس "لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده" ایجاد می‌کند (فصل ۲۳). تظاهر عفونت ویروس هرپس سیمپلکس، زخم‌های مخاطی است که دهان، مری، آلت تناسلی و ناحیه اطراف مقعد را درگیر می‌کند. اسهال پایدار که در افراد درمان

AIDS، در معرض خطر افزایش یافته لنفوم‌های مهاجم سلول B قرار دارند و لنفوم‌های مذکور از سلول‌های توموری آلوده به ویروس‌های انکوژن (به خصوص EBV) تشکیل شده‌اند. ایجاد این تومورها غالباً در مکان‌های خارج‌گره‌ای<sup>۱</sup>، همچون CNS، اربیت، ریه‌ها و رخ می‌دهد. بیماران مبتلا به ایدز، همچنین مستعد ایجاد لنفوم‌های نادری‌اند که به صورت افیوژن‌های بدخیم ظاهر می‌یابند (به آن "لنفوم افیوژنی اولیه" نیز می‌گویند) که در این تومورها، سلول‌ها به صورت همزمان آلوده به EBV و KSHV<sup>۲</sup>‌اند. این مورد یک مثال نادر از همکاری بین دو ویروس انکوژن است.

• هیپرلازی مرکز زایای سلول B. قاطبة لنفوم‌هایی که در بیماران با شمارش سلول T نه چندان پایین رخ می‌دهد با EBV و KSHV همراهی ندارد. خطر افزایش یافته لنفوم در این بیماران، احتمالاً با هیپرلازی شدید مراکز زایای سلول B در افراد آلوده به HIV ارتباط دارد. میزان بالای تکثیر و جهش‌های سوماتیک که در مراکز زایای سلول B رخ می‌دهد، پله‌ای می‌شود برای جهش‌ها و ترانس لوکاسیون‌های کروموزومی، و این جهش‌ها و ترانس لوکاسیون‌ها، ژن‌های ایجادکننده تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در واقع تومورهای سلول B مهاجمی که در غیاب کاهش شدید سلول‌های T در مبتلایان به HIV رخ می‌دهند (همچون لنفوم بورکیت و لنفوم سلول B بزرگ منتشر) اغلب با جهش‌هایی در انکوژن‌هایی همچون MYC و BCL6 رخ می‌دهد، همراهی دارد و وقوع این جهش، نشان‌دهنده "اشتباهاتی" است که طی تلاش برای گوناگون‌سازی<sup>۳</sup> ژن ایمونوگلوبولین‌ها، در مراکز زایای سلول B رخ داده است.

چندین تکثیر سلولی دیگر که با EBV ارتباط دارند نیز شایان ذکر می‌باشند. لنفوم هوچکین، نوعی تومور سلول B غیرمعمول می‌باشد که با پاسخ ایمنی بافتی همراهی دارد (فصل ۱۲). این لنفوم نیز به میزان بالاتری در افراد مبتلا به HIV رخ می‌دهد. عملاً در تمام موارد لنفوم هوچکین همراه با HIV، سلول‌های کاراکتریستیک تومور (سلول‌های رید - اشتنبرگ) با EBV آلوده‌اند. بسیاری - اما نه همه - بیماران که HIV داشتند و دچار لنفوم هوچکین شده‌اند، در زمان علامت‌دار شدن بیماری (لنفوم)، شمارش CD4 پایین داشتند. عفونت EBV همچنین مسئول ایجاد لکوپلاکی مویی دهان است (به شکل زواید سفید بر روی زبان).

(HHV8) می‌باشد. اینکه دقیقاً چگونه عفونت KSHV، منجر به ایجاد KS می‌شود، هنوز نامشخص است. همچون سایر هرپس ویروس‌ها، KSHV نیز عفونت نهفته ایجاد می‌کند و در خلال این عفونت نهفته، با تولید پروتئین‌هایی با نقش‌های با القوه، سبب تحریک تکثیر سلول‌های دوکی‌شکل و جلوگیری از آپوپتوز می‌شود. از جمله این موارد تولیدی، می‌توان به نوعی هومولوگ ویروس سیکلین D تنظیم‌کننده چرخه سلول (نوعی انکوژن) و چندین مهارکننده p53 (p53 نوعی کلیدی در سرکوب تومور است) اشاره کرد که هر دو مورد مذکور، در تشکیل توسعه تومور نقش دارند. سلول‌های دوکی‌شکل، فاکتورهای پیش التهابی و رگ‌زا<sup>۴</sup> را تولید می‌کنند که اجزای التهابی و نئوواسکولار ضایعه را تشکیل می‌دهند که این اجزا، پیام‌هایی که برای حفظ بقا و رشد سلولی مورد نیاز است را تأمین می‌کنند. با این حال عفونت KSHV اگر چه برای ایجاد KS لازم است اما کافی نیست به عوامل همراه دیگری نیاز است. در KS مرتبط با ایدز، واضح است که این عامل همراه عفونت HIV است. یحتمل، سرکوب ایمنی ناشی از HIV، به انتشار گسترده KSHV در میزبان کمک می‌کند.

به لحاظ بالینی، KS مرتبط با ایدز با KS تک‌گیر متفاوت است. در افراد مبتلا به HIV، این تومور معمولاً گسترده است و پوست، غشاهای مخاطی، مجرای گوارشی، غدد لنفاوی و ریه‌ها را درگیر می‌کند. این تومورها تهاجمی‌تر از KS تک‌گیر (فصل ۱۰) می‌کنند.

لنفوم‌ها. لنفوم‌ها، که به طرز قابل‌ملاحظه‌ای در افراد مبتلا به ایدز بیشتر رخ می‌دهند، یکی دیگر از تومورهای تعریف‌کننده ایدز می‌باشند. در حدود ۵٪ مبتلایان به ایدز با لنفوم مراجعه می‌کنند و در حدود ۵۰٪ دیگر ادامه به لنفوم دچار می‌شوند. حتی امروزه که عصر درمان‌های ضد‌رتروویروسی است، بروز لنفوم در مبتلایان به HIV کماکان بالاست و حداقل ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشد. به نظر می‌رسد که براساس ویژگی‌های مولکولی لنفوم‌های مرتبط با HIV و ملاحظات همه‌گیرشناسانه، دو مکانیسم زمینه‌ای، عامل این خطر افزایش یافته در ابتلای افراد آلوده به HIV به تومورهای سلول B می‌باشد.

• تومورهای القا شده به وسیله ویروس‌ها. برای مهار تکثیر سلول‌های B ای که دچار عفونت نهفته ویروس‌های انکوژن (همچون EBV و KSHV) شده‌اند، ایمنی سلولی مورد نیاز است. با کاهش شدید سلول‌های T در سیر عفونت HIV، این کنترل از دست می‌رود و سلول‌های B آلوده، دچار تکثیر کنترل نشده‌ای می‌شوند که مستعد جهش‌ها و ایجاد تومورهای سلول B است. در نتیجه، بیماران مبتلا به

1- angiogenic

2- extranodal

3- diversification

لکوپلاکی مویی دهان حاصل تکثیر سلول‌های سنگفرشی مخاط دهان است که به EBV آلوده شده‌اند (فصل ۱۵).

سایر تومورها. علاوه بر KS و لنفوم، رخداد کارسینوم دهانه رحم (سرریکس) و سرطان مقعد در مبتلایان به ایدز بالاتر است. هر دوی این تومورها به میزان بالایی با پاپیلوما ویروس انسانی، همراهی دارند.

### بیماری سیستم اعصاب مرکزی

درگیری CNS یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین تظاهرات AIDS است. ۹۰٪ بیماران در اتوپسی، درگیری نورولوژیک دارند و ۶۰-۴۰٪ بیماران نیز، اختلال عملکرد آشکار بالینی در سیستم اعصاب خود دارند. مهم بدانیم که در برخی بیماران، تظاهرات عصبی تنها یا اولین تظاهر عفونت با HIV است. از ضایعات HIV در سیستم اعصاب می‌توان به این موارد اشاره کرد: مننگوانسفالیت ویروسی خودمحدودشونده، میلوپاتی واکوئولار، نوروپاتی‌های محیطی و شایع‌تر از همه، نوعی انسفالوپاتی پیشرونده به نام اختلال عصبی-شناختی مرتبط با HIV (فصل ۲۳).

### اثرات درمان با داروهای ضد رتروویروس بر مسیر بیماری HIV

ظهور داروهای جدیدی که آنزیم‌های ترانس کریپتاز معکوس، پروتئاز و اینتگرز را هدف قرار می‌دهند، چهره بالینی ایدز را دگرگون کرد. وقتی که ترکیبی از حداقل ۳ داروی مؤثر به بیمار تجویز شود (به شرطی که بیمار انگیزه و پذیرش کافی برای مصرف دقیق این داروها داشته باشد) میزان همانندسازی HIV به زیر حد آستانه تشخیص افت می‌کند (۵۰ کپی RNA در mL) و تا زمانی که بیمار به درمان پایبند باشد، در همین حد باقی می‌ماند. تازمانی که ویروس این چنین سرکوب باشد، روند پیشرونده کاهش سلول‌های CD4+ T متوقف می‌شود و شمارش سلول‌های CD4+ T محیطی به آرامی افزایش می‌یابد و گاهی به سطح نرمال می‌رسد. به مدد این داروها، میزان مرگ سالیانه ایدز در ایالات متحده، از اوج خود که ۱۸-۱۶ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر بود (سال ۹۶-۱۹۹۵) به کمتر از ۴ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر کاهش یافته است. بسیاری از اختلالات مرتبط با ایدز همچون عفونت‌های فرصت‌طلب ناشی از P، ژروسی، و سارکوم کاپوزی، امروزه ناشایع‌اند. همچنین با وجود درمان ضد رتروویروس مؤثر، انتقال ویروس، به خصوص از مادر به نوزاد کاهش یافته است.

علی‌رغم بهبودهای شگرف مذکور، تعدادی از عوارض

مرتبط با عفونت ایدز و درمان آن، ظهور یافته است. برخی بیماران که بیماری HIV آنها پیشرفته است و تحت درمان با داروهای ضد رتروویروسی‌اند، علی‌رغم روند افزایش شمارش T CD4+ و روند کاهش بار ویروسی، به طرز متناقضی، وضعیت بالینی‌شان رو به وخامت می‌گذارد. به این اختلال سندرم التهابی بازسازی ایمنی<sup>۱</sup> می‌گویند. مکانیسم این اختلال شفاف نیست اما احتمال می‌دهند که به علت پاسخ کم تنظیم شده ایمنی به بار سنگین آنتی‌ژنی پایدار باشد. درمان طولانی مدت با داروهای ضد رتروویروس، عوارض مهم‌تری هم دارند از جمله: لیپوآتروفی (از دست رفتن چربی صورت)، تجمع چربی (چاقی مرکزی)، سطوح افزایش یافته لیپیدها، مقاومت به انسولین، نوروپاتی‌های محیطی و بیماری زودرس قلبی، کلیوی و کبدی. درنهایت بدین‌گونه است که بیماران تحت درمان طولانی‌مدت ضد رتروویروس، ابتلاهای (موربیدیتی) غیرمرتبط با ایدز، از ابتلاهای مرتبط با ایدز شایع‌تر است. علل اصلی ابتلاها، سرطان و بیماری قلبی - عروقی است. مکانیسم این عوارض غیرمرتبط با ایدز به روشنی معلوم نیست، اما التهاب پایدار و نقص عملکرد سلول‌های T در این فرآیند نقش دارند.

### ریخت‌شناسی

تغییرات موجود در بافت‌ها نه اختصاصی هستند و نه مسجل‌کننده تشخیص. عموماً ویژگی‌های پاتولوژیک ایدز آنهایی هستند که مشخص‌کننده عفونت‌های گسترده فرصت‌طلب، سارکوم کاپوزی و تومورهای لنفوئید سلول B می‌باشند. اکثر این ضایعات در جاهای دیگر مورد بحث قرار گرفته‌اند، زیرا در بیمارانی که عفونت HIV ندارند نیز دیده می‌شوند. ضایعات CNS در فصل ۲۳ توضیح داده شده است.

نمونه‌های برداشته شده از گره‌های لنفی بزرگ شده چشمگیر فولیکولی می‌باشند. نواحی mantle که فولیکول‌ها را احاطه کرده‌اند، نازک شده‌اند و مراکز زایا به محدوده نواحی سلول‌های T اینترفولیکولار تجاوز کرده‌اند. این هیپرپلازی سلول‌ها B، انعکاس ریخت‌شناسی فعال شدن پلی‌کلونال سلول‌های B و هیپرگاماگلوبولینمی بیماران مبتلا به HIV است.

با پیشرفت بیماری، اوج تکثیر سلول‌های B فروکش کرده و جای خود را به طرحی از درهم‌پیچیدگی<sup>۲</sup> شدید

1- immune reconstitution inflammatory syndrome

2- involution

## خلاصه

## دوره و عوارض بالینی عفونت HIV

- سیر پیشرفت بیماری، عفونت HIV در قالب فازهایی، پیشرفت می‌کند.
- عفونت حاد HIV، تظاهراتی آن ناخوشی حاد ویروسی است.
- عفونت مزمن (نهفته)، شامل گسترش ویروس، پاسخ ایمنی میزان، تخریب پیشرونده سلول‌های ایمنی.
- AIDS، نقص ایمنی شدید.
- ویژگی‌های بالینی، AID تمام عیار ظهور می‌یابد و عوارض متعددی را بروز می‌دهد که غالباً ناشی از نقص ایمنی است.
- عفونت‌های فرصت‌طلب
- تومورها، به خصوص تومورهای ناشی از ویروس‌های سرطان‌زا
- عوارض عصبی با پاتوژنز نامعلوم
- درمان ضد رتروویروس، به شدت بروز عفونت‌های فرصت‌طلب را کاهش داد اما عوارض متعدد خاص خود را دارد.

آمیلوئیدوز<sup>۱</sup>

آمیلوئیدوز وضعیتی است که با تعدادی از اختلالات همراه است که در آنها رسوبات خارج سلولی پروتئین‌های رشته‌ای مسئول آسیب بافتی و تداخل عملکردی هستند. این رشته‌ها غیر طبیعی به دنبال تجمع پروتئین‌های بد تا خورده (که هنگامی که به شکل تاخورده صحیح خود باشد، محلول اند) ایجاد می‌گردد. رسوبات رشته‌ای به تعدادی از پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها اتصال می‌یابند. بنابراین این رسوبات آمیلوئید نامیده می‌شوند که بر نشاسته‌ای نبودن این رسوبات تأکید دارد.

## روند بیماریزایی تجمع آمیلوئید

رسوب آمیلوئید ممکن است در شرایط مختلفی اتفاق بیافتد و در شرایط مختلف، نوع پروتئین رسوب یافته متفاوت است. با این حال آمیلوئید همیشه ظاهر مورفولوژیک کسانی دارد و تنها به

فولیکولی و کاهش فراگیر لنفوسیت‌ها می‌دهد. شبکه سازمان‌بندی شده سلول‌های دندریتی فولیکولی به هم ریخته و فولیکول‌ها حتی ممکن است هیالینیزه شوند. این گره‌های لنفی سوخته کوچک و دچار آتروفی بوده و ممکن است بیماریزاهای فرصت‌طلب متعددی را در خود پناه دهند. به علت سرکوب شدید ایمنی، پاسخ التهابی به عفونت‌ها، هم در گره‌های لنفی و هم در محل‌های برون گرهی، ممکن است پراکنده با آنتی‌بیک باشد. مثلاً، در سرکوب شدید ایمنی، مایکو باکتریوم‌ها باعث تشکیل گرانولوم نمی‌شوند چرا که سلول‌های CD4+ دچار کمبود می‌باشند. در گره‌های لنفی که خالی به نظر می‌رسند و در سایر اندام‌ها وجود عوامل عفونت‌زا ممکن است بدون استفاده از رنگ‌های ویژه به سهولت آشکار نباشد. همان‌گونه که می‌توان انتظار داشت، کاهش لنفوئید محدود به گره‌ها نیست؛ در مراحل بعدی ایدز، طحال و تیموس نیز به صورت (زمین‌های بایر) به نظر می‌رسند.

با اینکه پیشرفت‌های چشم‌گیری در درک عفونت HIV و درمان آن صورت گرفته است، پیش آگهی بلند مدت بیماران مبتلا به ایدز، کماکان روشن نیست. با به کار رفتن درمان دارویی مؤثر، میزان مرگ و میر بیماران ایدز در ایالات متحده کاهش یافته است اما کماکان بیماران تحت درمان، DNA را در بافت‌های لنفاوی خود دارند. در حقیقت، هنوز درمان کامل (cure) امکان‌پذیر نیست. اگرچه تلاش‌های قابل‌توجهی در خصوص ساخت واکسن HIV صورت می‌پذیرد اما موانع بسیاری، سد راه تحقق این آرزوی دیرینه است. تجزیه و تحلیل‌های مولکولی آشکار ساخته است که میزان شگرفی از واریاسیون در ویروس‌های جدا شده از بیماران وجود دارد و این امر دستیابی به واکسن را بیش از اندازه سخت کرده است. امروزه، تلاش‌ها بر این امر متمرکز شده است که آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را علیه نواحی نسبتاً غیر واریان پروتئین‌های HIV تولید کنند. بنابراین در این در حال حاضر، پایه‌های اصلی مبارزه علیه ایدز، پیش‌گیری، اقدامات در زمینه بهداشت عمومی و داروهای ضد رتروویروس می‌باشند.

یک گلیکوپروتئین خلال غشائی بسیار بزرگتر، موسوم به پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید مشتق می‌شود (فصل ۲۲).

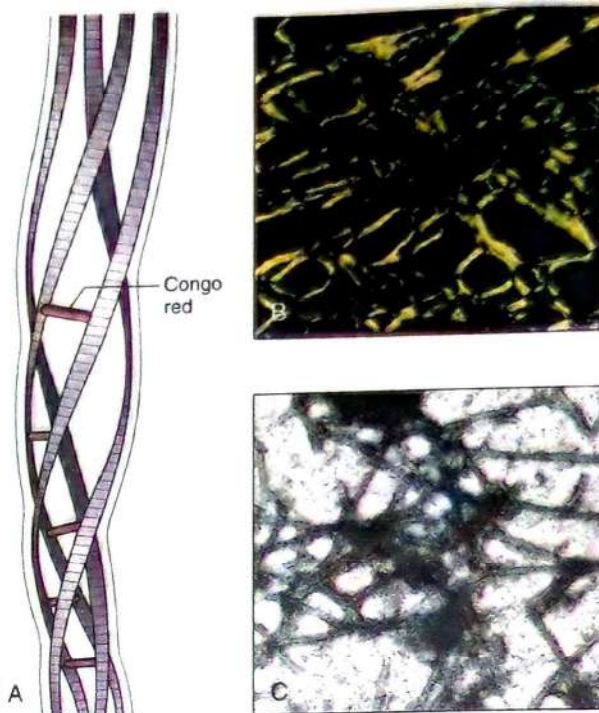
چندین پروتئین دیگر متمایز از نظر بیوشیمیایی، در زمینه‌های بالینی مختلف در تهنشست‌های آمیلوئید یافت می‌شود. برخی از مهم‌ترین‌های آنها در ادامه آمده است.

### طبقه‌بندی آمیلوئیدوز و مکانیسم‌های تشکیل آن

آمیلوئیدوز حاصل تا خوردن غیر عادی پروتئین‌ها است. این پروتئین‌های بد تا خورده، صفحات  $\beta$  را به خود می‌گیرند، به هم ملحق شده و به شکل فیبریل‌ها (تارچه‌ها)، در بافت‌های خارج سلولی رسوب می‌کنند. به‌طور نرمال، پروتئین‌های بد تاخورده درون سلولی توسط پروتئازوم‌ها تجزیه می‌شوند، همچنین در شرایط طبیعی، تجمع‌های پروتئین خارج سلولی، به وسیله ماکروفاژها برداشته شده و تجزیه می‌گردد. در آمیلوئیدوز، این مکانیسم‌های کنترل کیفی به مشکل خورده و پروتئین‌های تارچه‌ای شکل، در خارج سلول‌ها تجمع می‌یابند. پروتئین‌هایی که آمیلوئیدها را شکل می‌دهند دو دسته‌اند (شکل ۴۲-۵): (۱) پروتئین‌های طبیعی‌ای که تمایل ذاتی به الحاق یافتن به یکدیگر و تشکیل تارچه دارند، خصوصاً اگر در مقادیر بالایی تولید شوند. (۲) پروتئین‌های جهش یافته‌ای که مستعد بد تا خوردن و تجمع هستند. مکانیسم‌های رسوب انواع مختلف آمیلوئید در ادامه و در ذیل هر عنوان آمده است.

به علت اینکه هر نوع خاص از آمیلوئید، با شرایط بالینی همراهی دارد، از طبقه‌بندی‌ای استفاده می‌کنیم که ویژگی‌های بالینی و بیوشیمیایی را در بر بگیرد (جدول ۱۶-۵). آمیلوئیدوز ممکن است سیستمیک یا تک عضوی (فقط یک عضو را درگیر کند) باشد. با در نظر گرفتن زمینه بالینی، الگوی سیستمیک آمیلوئیدوز تحت عنوان آمیلوئیدوز اولیه طبقه‌بندی می‌شود و این نوع با تکثیر کلونال پلاسما سل‌ها همراهی دارد. هنگامی که در بستر نوعی التهاب مزمن یا نوعی فرآیند تخریب بافتی، آمیلوئیدوز ایجاد شود، به آن آمیلوئیدوز ثانویه می‌گویند. آمیلوئیدوزهای ارثی یا خانوادگی، گروه جدا و هتروژنی هستند که الگوهای درگیری ارگان متفاوتی دارند.

آمیلوئیدوز اولیه دیسکرازی‌های ایمونوسیتی همراه با آمیلوئیدوز. آمیلوئیدوز در این مقوله معمولاً توزیع سیستمیک داشته و از نوع AL می‌باشد. با قریب به ۳۰۰۰-۲۰۰۰ مورد جدید در هر سال، در ایالات متحده، این شایع‌ترین شکل

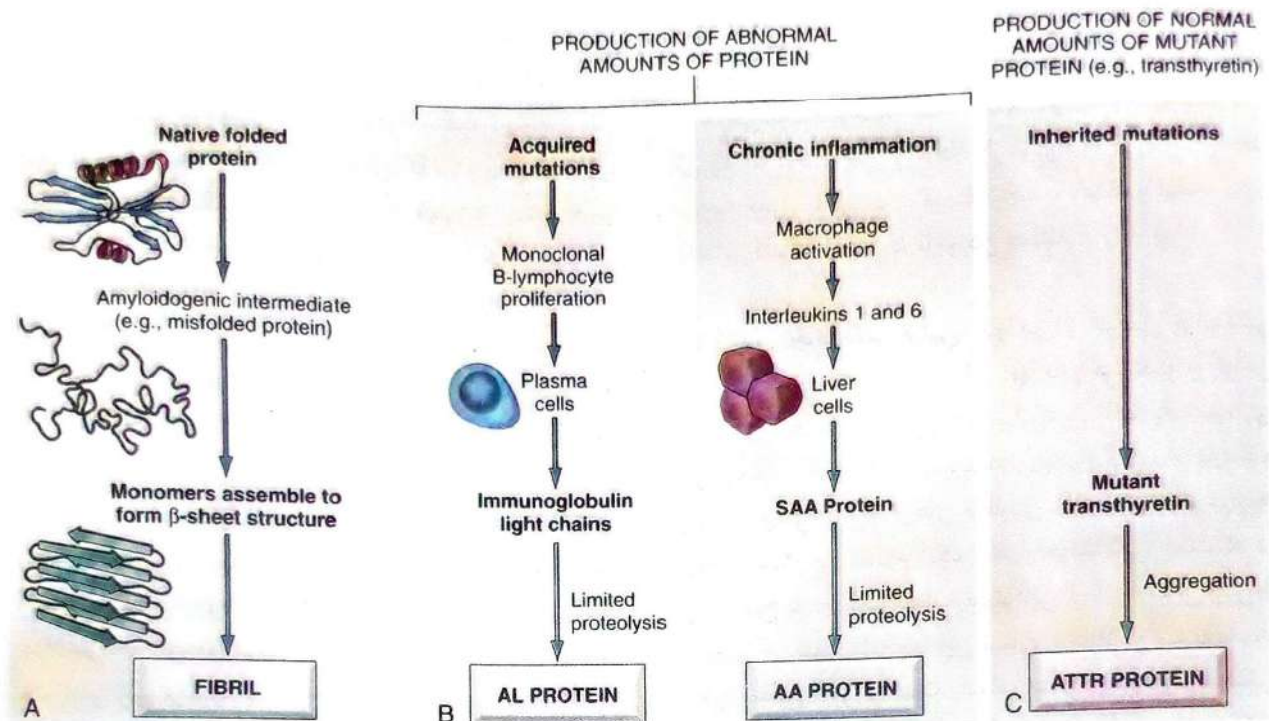


شکل ۴۱-۵ ساختار آمیلوئید. (A) ظاهر نمادین یک رشته آمیلوئید که تارچه‌ها را نشان می‌دهد (۳ تارچه نشان داده شده که می‌تواند به ۶ عدد هم برسد) که به دور یکدیگر تنیده شده و فضای منظم که با رنگ قرمز کنگو رنگ‌آمیزی شده، بین آنها موجود است. (B) رنگ‌آمیزی قرمز کنگو انعکاس سبز رنگی را زیر نور پلاریزه نشان می‌دهد که برای آمیلوئید تشخیصی است. (C) نمای میکروسکوپ الکترونی تارچه‌های آمیلوئیدی ۷/۵-۱۰ نانومتری.

لحاظ بیوشیمیایی هتروژن است. صرف نظر از مشقات آنها، همه رسوبات آمیلوئیدی از رشته‌های بدون شاخه تشکیل شده است که هر یک دارای زنجیره پلی‌پپتیدی صفحه  $\beta$  هستند که به دور یکدیگر پیچیده‌اند (شکل ۴۱-۵). حدود ۹۵٪ از مواد آمیلوئیدی از فیبریل‌های پروتئینی تشکیل شده‌اند؛ ۵٪ باقیمانده، گلیکوپروتئین‌های مختلف می‌باشند.

سه نوع شایع‌تر آمیلوئید، شامل موارد زیر می‌باشد:

- AL (آمیلوئید زنجیره سبک) از زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولینی کامل، قطعه پایانه آمینی زنجیره‌های سبک، یا هر دو، تشکیل شده است.
- آمیلوئید AA (مرتبط با آمیلوئید) از نوعی پروتئین ۸۵۰۰ والتونی تشکیل شده است که این پروتئین از پروتئولیز نوعی پیش‌ساز بزرگتر پروتئینی مشتق می‌شود. این پیش‌ساز موجود در خون، SSA<sup>۱</sup> نام دارد و توسط کبد سنتز می‌شود.
- پروتئین آمیلوئید  $\beta$  (AB) یک پپتید ۴۰۰۰ دالتونی است که از



شکل ۴۲-۵ نحوه بیماری‌زایی آمیلوئیدوز. (A) مکانیسم کلی تشکیل تارچه‌های (fibrils) آمیلوئید. (B) تشکیل آمیلوئید از تولید بیش از حد پروتئین‌های مستعد به تاخوردن. (C) تشکیل آمیلوئید از پروتئین جهش یافته.

جدول ۱۶-۵ رده‌بندی آمیلوئیدوز

مقوله بالینی - آسیب‌شناختی	بیماری همراه	پروتئین رشته‌ای اصلی	پروتئین پیش‌تاز وابسته از نظر شیمیایی
<b>آمیلوئیدوز عمومی (فراگیر)</b>			
تکثیر پلاسماسل‌ها به همراه آمیلوئیدوز (آمیلوئیدوز اولیه)	میلوم متعدد و سایر تکثیرهای پلاسماسل مونوکلونال	AL	زنجیره سبک ایمونوگلوبولین، عموماً نوع $\lambda$
آمیلوئیدوز واکنشی سیستمیک (آمیلوئیدوز ثانویه)	التهاب مزمن	AA	SAA
آمیلوئیدوز مرتبط با همودیالیز	نارسایی مزمن کلیوی	$A\beta_2m$	$\beta_2$ میکروگلوبولین
<b>آمیلوئیدوز ارثی</b>			
تب مدیترانه‌ای خانوادگی		AA	SAA
نوروپاتی‌های آمیلوئیدوزی خانوادگی (چندین نوع)		ATTR	ترانس‌تیرتین
آمیلوئیدوز سیستمیک ناشی از افزایش سن		ATTR	ترانس‌تیرتین
<b>آمیلوئیدوز موضعی</b>			
مغزی وابسته به سن	بیماری آلزایمر	$A\beta$	APP
درون‌ریز	دیابت نوع ۲		
کارسینوم مدولاری تیروئید		A Cal	کلسی‌تونین
جزایر لانگرهانس		AIAPP	پپتید آمیلوئید جزیره‌ای
آمیلوئیدوز مجرای دهلیزی		AANF	عامل ناتریوریک دهلیزی

آمیلوئیدوز است. این نوع توسط نوعی تکثیر کلونال پلازما سل‌ها مولکول‌های غیرطبیعی IgA تولید می‌کند، ایجاد می‌شود. در افراد دارای میلوم متعدد (مالیپل میلوما)، ۱۵-۵٪ افراد دچار نوع AL آمیلوئیدوز سیستمیک می‌شوند (فصل ۱۲). در این بیماری، زنجیره‌های آزاد سبک  $\kappa$  و  $\lambda$  (که به آنها پروتئین بسنس جونز می‌گویند) مستعد تجمع و رسوب در بافت‌ها به شکل آمیلوئیدند. از آنجایی که اغلب بیماران میلوم دچار آمیلوئیدوز کافی نیست. به علت نامعلومی، احتمال رسوب به شکل آمیلوئید در خصوص زنجیره‌های  $\kappa$  و  $\lambda$  تقریباً ۶ برابر زنجیره‌های  $\kappa$  است. اکثر مبتلایان به آمیلوئیدوز AL به میلوم مولتیپل کلاسیک یا سایر نئوپلاسم‌های آشکار سلول B دچار نیستند؛ این قبیل بیماران نیز با این حال به عنوان آمیلوئیدوز اولیه طبقه‌بندی می‌شوند، چون ویژگی‌های بالینی آنها ناشی از اثرات رسوب آمیلوئید و بدون وجود هر گونه بیماری همراه دیگر می‌باشد. عملاً در تمام این موارد، ایمونوگلوبولین‌های زنجیره‌های سبک آزاد را می‌توان در سرم یا ادرار بیماران پیدا کرد. همچنین اغلب این بیماران، افزایش خفیفی در تعداد پلازما سل‌های مغز استخوان شان دارند که احتمالاً پیش‌سازهای پروتئین AL را ترشح می‌کنند.

آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی<sup>۱</sup>. ته‌نشست‌های آمیلوئید موجود در این گروه توزیع سیستمیک داشته و متشکل از پروتئین AA می‌باشند. به این مقوله قبلاً آمیلوئیدوز ثانویه اطلاق می‌شد، چون ثانویه به یک وضعیت التهابی همراه رخ می‌دهد. به‌طور سنتی، بیماری‌هایی از قبیل سل، استئومیلیت مزمن و برونشکنازی علل شایع زمینه بودند؛ اما امروزه با ابداع درمان‌های ضد میکروبی کارآمد، آمیلوئیدوز واکنشی سیستمیک بیش از همه در زمینه التهاب مزمن ناشی از حالت‌های خودایمنی مشاهده می‌شود (مثل آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، و بیماری‌های التهابی روده به خصوص کرون و کولیت اولسراتیو). آرتریت روماتوئید به ویژه خاصیت آمیلوئیدزایی زیادی دارد، و رسوبات آمیلوئید در حدود ۳٪ این بیماران تشکیل می‌شوند. و در نیمی از بیماران RA که دچار آمیلوئیدوز می‌شوند، این عارضه اهمیت بالینی پیدا می‌کند. مصرف‌کنندگان هروئین که این ماده را به شکل زیرپوستی تزریق می‌کنند نیز میزان رخداد آمیلوئیدوز AA جنرالیزه بالایی دارند. به نظر می‌رسد عفونت پوستی مزمن ناشی از تزریق نارکوتیک‌ها، عامل آمیلوئیدوز آنها است. ممکن است در همراهی با برخی سرطان‌ها (به طرز شایع‌تر، کارسینوم سلول کلیوی و لنفوم هوچکین)، آمیلوئیدوز سیستمیک واکنش ایجاد شود.

در آمیلوئیدوز AA سنتز کبدی SAA، توسط سیتوکاین‌هایی

نظیر IL-6 و IL-1 که در فرآیند التهاب تولید شده‌اند، تحریک می‌شود؛ بنابراین التهاب طولانی مدت منجر به افزایش سطح SAA می‌شود. با وجود اینکه SAA در تمام التهاب‌ها بالا می‌رود، اما درصد کمی از افراد دچار آمیلوئیدوز می‌شوند؛ به نظر می‌رسد که در برخی افراد، فرآیند شکست SAA، واسطه‌هایی را تولید می‌کند که مستعد بد تاخوردن هستند.

آمیلوئیدوز خانوادگی ارثی. انواعی از اشکال خانوادگی آمیلوئیدوز شرح داده شده‌اند؛ اکثر آنها نادر هستند و در نواحی جغرافیایی محدودی رخ می‌دهند. بارزترین آنها یک بیماری اتوزوم مغلوب است که تب مدیترانه‌ای خانوادگی نام دارد که بیشتر در ارمنی‌ها، یهودی‌های سفاردی (sephardic) و عرب‌ها دیده می‌شود. این سندرم "یک سندرم خودالتهابی" است که در آن در پاسخ به تحریک التهاب، سیتوکاین IL-1 به میزان بیش از حد تولید می‌شود. مشخصه این بیماری، حملات تب به همراه التهاب سطوح سروزی است. التهاب سطوح سروزی، به شکل پریتونیت، پلوریت و سینوویت تظاهر می‌یابد. ژن درگیر در تب مدیترانه‌ای خانوادگی، مسئول رمز گذاری پروتئینی به نام پیرین است که این پروتئین در غیر حساس کردن سلول‌های ایمنی ذاتی نسبت به واسطه‌های التهابی، نقش دارد. نوع آمیلوئید این بیماری AA است که نشان می‌دهد که احتمالاً این بیماری با حملات راجعه التهاب ارتباط دارد.

برخلاف تب مدیترانه‌ای خانوادگی، گروهی از اختلالات خانوادگی اتوزوم غالب وجود دارد کسر مشخصه آن رسوب آمیلوئیدهای ساخته شده از فیبریل‌های مشتق از ترانس تیرتین جهش یافته است. ترانس تیرتین (TTR) نوعی ناقل هورمون تیروکسین است. برخی پلی‌پپتیدهای TTR جهش یافته، تمایل دارند که در ارگان‌های مختلف آمیلوئید تشکیل دهند. بنابراین در برخی خانواده‌ها، رسوبات عمدتاً در اعصاب محیطی (پلی‌نوروپاتی‌های آمیلوئیدی خانوادگی) و در برخی دیگر می‌تواند عمدتاً در قلب باشد. نوع جهش یافته TTR که منجر به آمیلوئیدوز قلبی می‌شود، در ۴٪ سیاه پوستان ایالات متحده وجود دارد کاردیومگالی هم در هتروزیگوت‌ها و هم در هموزیگوت‌ها دیده می‌شود. میزان شیوع دقیق بروز تظاهرات قلبی بالینی در دارندگان این ژن جهش یافته معلوم نیست.

آمیلوئیدوز مرتبط با همودیالیز. ممکن است که در بیمارانی که به علت نارسایی کلیوی، تحت طولانی مدت قرار دارند، رسوبات آمیلوئید مشتق از  $\beta_2$  میکروگلوبولین ایجاد شود. غلظت این

1- reactive systemic amyloidosis

## ریخت‌شناسی

در هیچ یک از مقوله‌های ذکر شده هیچ گونه الگوی یک‌دست یا متمایزی از توزیع ته‌نشست‌های آمیلوئید در اندام‌ها یا بافت‌ها وجود ندارد. با این حال، می‌توان چند حکم کلی داد. در آمیلوئیدوز ثانویه به اختلالات التهابی مزمن، کلیه‌ها، کبد، گره‌های لنفی، غدد فوق کلیه و تیروئید و نیز بسیاری از بافت‌های ریه معمولاً درگیر می‌شوند. هر چند نمی‌توان از روی توزیع در اندام‌ها، آمیلوئیدوز مرتبط با ایمنوسیت را به‌طور قابل اعتمادی از شکل ثانویه آمیلوئیدوز متمایز ساخت، اما مورد اول در بیشتر موارد قلب، مجرای گوارش، مجرای تنفسی، اعصاب محیطی، پوست و زبان را درگیر می‌کند. با تمرکز ته‌نشست‌های آمیلوئید در سندرم‌های ارثی خانوادگی متغیر است. در تب مدیترانه‌ای خانوادگی آمیلوئیدوز ممکن است گسترده بوده و کلیه‌ها، رگ‌های خونی، طحال، مجرای تنفسی و (به ندرت) کبد را درگیر کند.

اگر آمیلوئید در مقادیر بالایی تجمع یابد، توسط میکروسکوپ قابل بررسی است. ارگان مورد نظر معمولاً بزرگ شده است و بافت ظاهر طوسی و قوام مومی و سفتی دارد. به لحاظ بافتی‌شناسی، رسوب آمیلوئید همیشه خارج سلولی و از فواصل بین سلول‌ها شروع می‌شود (اغلب مجاور غشاهای پایه (شکل ۴۳A-۵) با تجمع بیشتر، آمیلوئید به سلول‌ها دست‌اندازی کرده و با گذر زمان سبب تخریب آنها می‌شود. در فرمی از آمیلوئیدوز که با تکثیر پلاسما سل همراه باشد، رسوبات عروقی و دور عروقی شایع است.

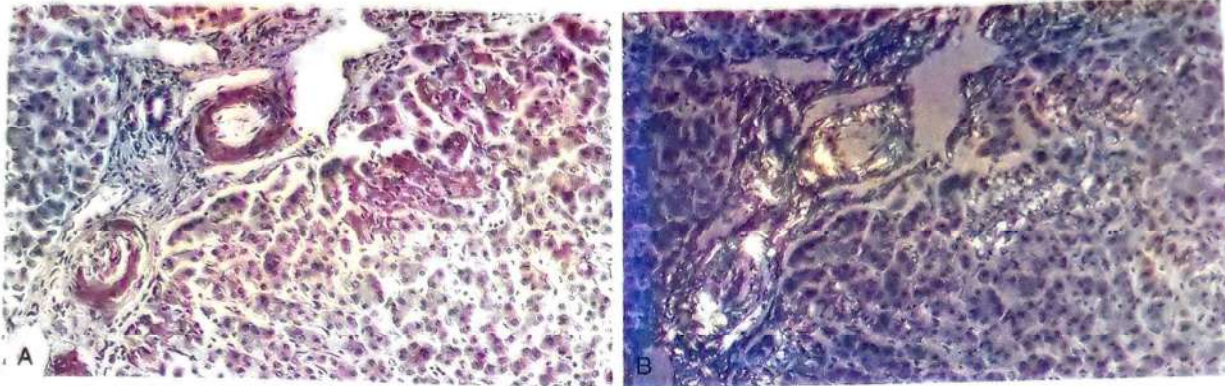
تشخیص آمیلوئیدوز بر اساس هیستوپاتولوژی است. در زیر میکروسکوپ نوری و با به کار بردن رنگ‌های اتوزین و همتاکسیلین، آمیلوئید به شکل یک ماده بی‌شکل خارج‌سلولی، اتوزینوفیل و هیالینی خود را نشان می‌دهد. برای افتراق آمیلوئید از سایر مواد هیالینی (نظیر کلاژن و فیبرین)، انواع گوناگونی از رنگ‌های بیوشیمیایی استفاده می‌شود. پر کاربردترین رنگ، قرمز کنگو (congo red) است که در زیر نور کم، ظاهری صورتی - قرمز به رسوبات می‌دهد. اما روش کاری‌تر و اختصاصی‌تر، دیدن آمیلوئید رنگ شده، زیر میکروسکوپ پلاریزه است که در آن، آمیلوئید به رنگ سبز دیده می‌شود (شکل ۴۳B-۵). تمام فرم‌های آمیلوئید با شیوه‌های ذکر شده به یک رنگ دیده می‌شوند. می‌توان جهت تأیید، از میکروسکوپ الکترونی

پروتئین در سرم افراد دارای بیماری کلیوی بالاست و در گذشته این بیماران دچار احتباس خونی این ماده می‌شوند، چرا که از غشاهای دیالیز، قادر به تراوش نبود. با استفاده از فیلترهای دیالیز جدید، بروز این عارضه به طرز چشم‌گیری کاهش یافته است. ویژگی‌های کلاسیک این فرم آمیلوئیدوز، تریاد پری‌آرتریت اسکاپولوهومورال، سندرم تونل کارپ و تنوسینویت فلکسور دست بود.

آمیلوئیدوز موضعی. گاهی اوقات رسوبات آمیلوئید محدود به بافت منفرد هستند و سایر قسمت‌های بدن را درگیر نمی‌کنند. این رسوبات ممکن است توده‌های گرهی آشکار و قابل مشاهده‌ای ایجاد کنند و یا اینکه فقط با بررسی میکروسکوپی قابل یافت باشند. رسوبات آمیلوئیدی گرهی (nodular) بیش از همه در ریه‌ها، حنجره، پوست، مثانه، زبان، و نواحی اطراف چشم یافت می‌شوند. اکثراً ارتشاح‌هایی از لنفوسیت‌ها و پلاسما سل‌ها در اطراف این توده‌های آمیلوئیدی وجود دارد، و این سؤال را برمی‌انگیزد که آیا ارتشاح تک هسته‌ای پاسخی به رسوب آمیلوئید است، و یا اینکه مسئول ایجاد آن می‌باشد. دست کم در برخی موارد این آمیلوئید متشکل از پروتئین AL می‌باشد و بنابراین ممکن است نمایانگر یک شکل موضعی از آمیلوئید مشتق از پلاسما سل‌ها باشد.

آمیلوئید اندوکراین. رسوبات میکروسکوپی آمیلوئید موضعی ممکن است در برخی از تومورهای اندوکرائنی، نظیر کارسینوم مدولری غده تیروئید، تومورهای جزیره‌ای لوزالمعده، فتوکروموسیتوم‌ها، و کارسینوم‌های تمایز نیافته معده، و همچنین نوع ۲ یافت شوند. در این زمینه، به نظر می‌رسد که پروتئین‌های مولد آمیلوئید از هورمون‌های پلی‌پپتیدی (کارسینوم مدولاری) و یا از پروتئین‌های منحصر به فرد (مثل پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای) مشتق شده باشند.

آمیلوئید پیری. چند شکل کاملاً اثبات شده رسوب آمیلوئید با افزایش سن رخ می‌دهند. آمیلوئید عمومی سالخوردگی به رسوب سیستمیک آمیلوئید در بیماران سالمند (معمولاً در سنین دهه ۷۰ و ۸۰) اطلاق می‌شود. به علت درگیری غالب و اختلال عملکرد مرتبط با قلب، این شکل از بیماری اصطلاحاً آمیلوئیدوز قلبی سالخوردگی نیز نامیده می‌شود. آمیلوئید موجود در این حالت از مولکول‌های ترانس تیرتین طبیعی (TTR) تشکیل شده است. افرادی که علامت‌دار می‌شوند، دچار کاردیومیوپاتی تحدیدی (restrictive) و آرتیمی می‌شوند (فصل ۱۱).



شکل ۴۳-۵ آمیلوئیدوز. (A) مقطعی از کبد که با قرمز کنگو رنگ آمیزی شده است، رسوبات قرمز - صورتی رنگ آمیلوئید را در دیواره رگ‌های خونی و در طول سینوزوئیدها نشان می‌دهد. (B) به انکسار مضاعف زرد - سبز رسوبات هنگام مشاهده با میکروسکوپ پلاریزه توجه کنید.

دانه‌های نشاسته مانند، در معاینه ظاهری ایجاد نمایند "طحال دانه دانه"، یا این که درگیری ممکن است عمدتاً دیواره سینوس‌های طحالی و اسکلت بافت همبندی پولپ قرمز را مبتلا می‌کند.

کبد. در مقیاس گروس، رسوبات ممکن است تغییر ظاهری واضحی ایجاد نکرده باشد یا اینکه هیپاتومگالی متوسطی ایجاد کند. آمیلوئید ابتدا در فضای Disse ظاهر می‌شود و سپس به طور پیشرونده‌ای، به سلول‌های پارانشیم کبدی مجاور و سینوزوئیدهای مجاور خود دست‌اندازی می‌کند. با گذر زمان، هیپاتوسیت‌ها دچار بدشکلی، آتروفی فشاری شده و از بین می‌روند و مناطق وسیعی از پارانشیم کبد، به طور کامل جایگزین می‌شود. درگیری عروقی و رسوبات سلول‌های کوپفر شایع است. علی‌رغم اینکه گاهی کبد به طرز گسترده‌ای درگیر می‌شوند اما معمولاً عملکرد آن حفظ می‌شود.

قلب. آمیلوئیدوز قلب ممکن است، یا به عنوان یک درگیری منفرد عضوی و یا به عنوان قسمتی از یک توضیح سیستمیک، دیده شود. این درگیری اگر با درگیری عمومی همراه باشد معمولاً با دیسکرازی‌های ایمنونوسیتی مرتبط است. شکل منفرد آن (آمیلوئیدوز سالخوردگی) معمولاً منحصر به افراد کهنسال است. ته‌نشست‌ها ممکن است در معاینه ظاهری معلوم نباشد، یا اینکه ممکن است باعث بزرگی ناچیز تا متوسط قلب شوند. مشخص‌کننده‌ترین یافته‌های عبارتند از برآمدگی‌های زیرآندوکاردی خاکستری - صورتی شبیه‌مانند، در حفرات دهلیزی. در

استفاده کرد که در آن، فیبریل‌های نازک غیرسازمان‌یافته بی‌شکل دیده می‌شود. با استفاده از اسپکتروسکوپی حجمی، گروه‌بندی آمیلوئیدها به طرز قابل اعتمادتری انجام شد، چرا که حساسیت و ویژگی رنگ‌های ایمنی - بافتی - شیمیایی (immunohistochemical) صددرصدی نیست.

از آنجایی که طرح درگیری اندام‌ها در اشکال بالینی مختلف آمیلوئیدوز متغیر است، هر یک از درگیری‌های اندام‌های اصلی را جداگانه شرح می‌دهیم.

کلیه. آمیلوئیدوز کلیه رایج‌ترین و وخیم‌ترین درگیری در این بیماری است. در نگاه ظاهری (grossly)، کلیه ممکن است از لحاظ اندازه و رنگ طبیعی باشد یا در مورد پیشرفته به علت ایسکمی ناشی از تنگی عروقی ناشی از رسوب آمیلوئید در دیواره شریان‌ها و شریانچه‌ها، کوچک‌تر از حد عادی به نظر برسد. از نظر بافت‌شناسی، ته‌نشست‌های آمیلوئید عمدتاً در گلومرول‌ها یافت می‌شوند، اما در بافت بینابینی دور لوله‌ای و در جدار رگ‌های خونی نیز وجود دارند. گلومرول مبتلا ابتدا دچار ته‌نشست‌هایی کانونی در درون بستر مزانژیال و ضخیم‌شدگی منتشر یا گره‌کی غشاءهای پایه حلقه‌های مویرگی می‌شود. با پیشرفت آمیلوئیدوز گلومرول، مجرای مویرگ‌ها از بین می‌رود و گلومرول تخریب شده با توده‌ها یا نوارهای در هم بافته آمیلوئید جایگزین می‌شود.

طحال. آمیلوئیدوز طحال اغلب باعث بزرگی متوسط یا حتی چشمگیر می‌شود (تا  $800 \mu\text{m}$ ). به دلایل مبهم، یکی از دو طرح درگیری ممکن است پدیدار شود. ته‌نشست‌ها ممکن است عملاً محدود به فولیکول‌های طحالی باشند و

برخی موارد، آمیلوئید AL به فاکتور X متصل شده و آن را غیرفعال می‌کند؛ با فاکتور X برای انعقاد ضروری است و غیرفعال شدن آن اختلال خونریزی‌دهنده تهدیدکننده حیات منجر می‌شود.

تشخیص آمیلوئیدوز بر اساس دیدن رسوبات آمیلوئید در بافت‌ها است. در بیماران مشکوک به آمیلوئیدوز سیستمیک، معمولاً از بافت‌های کلیه یا رکتوم یا واژن بیوپسی تهیه می‌شود. همچنین می‌توان برای تشخیص آمیلوئیدوز سیستمیک آسپیره چربی شکم که با رنگ قرمز کنگو رنگ‌آمیزی شده باشد را بررسی کرد. این تست نسبتاً اختصاصی است اما حساسیت پایینی دارد. در افراد مشکوک به آمیلوئیدوز AL، الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز پروتئین‌های خون و ادرار الزامی است. در چنین مواردی، معمولاً در آسپیراسیون مغز استخوان، جمعیت مونوکلونال پلاسما سل‌ها دیده می‌شود. هر چند ممکن است میلوم متعدد آشکار نداشته باشند. سنتی‌گرافی با SAP (آمیلوئید P) سرم نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو، تست سریع و اختصاصی‌ای است، بدین نحو که SAP به رسوبات آمیلوئید متصل می‌شود و آنها را آشکار می‌کند. این شیوه همچنین جهت برآورد وسعت آمیلوئیدوز نیز کاربردی است و می‌توان در پیگیری بیماران تحت درمان از آن استفاده کرد. اسپکتروسکوپی حجمی هم، ابزاری مفید جهت شناسایی جزء پروتئینی آمیلوئید است. این شیوه را می‌تواند بر روی نمونه‌های بافتی آغشته به پارافین اجرا کرد.

پیش‌آگهی افراد مبتلا به آمیلوئیدوز جنرالیزه ضعیف است. افراد مبتلا به نوع AL (البته به جزء موارد میلوم متعدد)، بقای متوسط ۲ سال پس از تشخیص دارند. پیش‌آگهی در موارد دارای میلوم متعدد، از این هم ضعیف‌تر است. پیش‌آگهی موارد آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی کمی بهتر است و به میزان توانایی کنترل بیماری زمینه‌ای بستگی دارد. جذب شدن آمیلوئید پس از درمان، گزارش شده است اما رخداد آن نادر است. استراتژی‌های درمانی جدید برای تصحیح بدتأخوردگی پروتئین‌ها و مهار تارچه‌سازی آنها، در حال توسعه است.

## خلاصه

### آمیلوئیدوز

- آمیلوئیدوز اختلالی است که با تجمعات خارج سلولی پروتئین‌های بدتأخورده که رشته‌های نامحلول را تشکیل می‌دهد، همراه است.
- رسوب این پروتئین‌ها می‌تواند ناشی از موارد زیر

بررسی بافت‌شناختی، ته‌نشست‌ها به فراوانی در سراسر میوکارد یافت می‌شوند که در لایه‌های تارهای میوکاردی شروع شده و در نهایت باعث آتروپی آنها در اثر فشار می‌شوند.

سایر اندام‌ها، ممکن است درگیری مجاری تنفسی به شکل کانونی یا منتشر، از حنجره تا کوچکترین برونشول‌ها رخ دهد. فرم متمایزی از آمیلوئید، در مغز مبتلایان به آلزایمر دیده می‌شود. این نوع آمیلوئید ممکن است در «پلاک‌ها» یا عروق خونی دیده شود (فصل ۲۳). آمیلوئیدوز اعصاب محیطی و اتونوم، یکی از ویژگی‌های نوروپاتی‌های آمیلوئیدی خانوادگی متعدد است.

## ویژگی‌های بالینی

آمیلوئیدوز ممکن است یافته‌ای غیر منتظره در کالبدشکافی بیماری باشد که هیچ گونه تظاهرات بالینی مرتبط آشکاری نداشته است، یا این که ممکن است مسئول اختلال وخیم در کارکرد بالینی و حتی مرگ باشد. همه چیز بستگی به محل یا اندام‌های خاص مبتلا و شدت درگیری دارد. شکایات غیر اختصاصی از قبیل ضعف، کاهش وزن، سبکی سر و سنکوپ شایع‌ترین نشانه‌های اولیه می‌باشد.

یافته‌های اختصاصی‌تر، بعدها ظاهر می‌شوند و اغلب مربوط به درگیری کلیه، قلب و مجرای گوارشی می‌باشد.

درگیری کلیوی می‌تواند به پروتئینوری منجر شود. این پروتئینوری می‌تواند به قدری شدید باشد که سندرم نفروتیک ایجاد کند (فصل ۱۴). درمورد پیشرفته، تخریب پیش‌رونده گلوبول‌ها، در نهایت منجر به نارسایی کلیوی و اورمی می‌شود. نارسایی کلیوی یکی از علل شایع مرگ است. آمیلوئیدوز قلبی ممکن است به صورت بطنی (موزیانه) به شکل نارسایی احتقانی قلب، بروز کند. جدی‌ترین جنبه آمیلوئیدوز قلبی، اختلالات هدایتی و آریتمی‌ها است که می‌تواند کشنده باشد. گاهی ممکن است آمیلوئیدوز قلبی، الگوی کاردیومیوپاتی تحدیدی ایجاد کند و چهره پریکاردیت فشارنده مزمن به خود بگیرد (فصل ۱۱). آمیلوئیدوز مجرای گوارشی می‌تواند بی‌علامت باشد یا به طرق مختلف تظاهر کند. آمیلوئیدوز زبان ممکن است به حدی زبان را بزرگ و غیر ارتجاعی کند که تکلم و بلع را مختل کند. رسوبات آمیلوئید در معده و روده می‌تواند سوء جذب، اسهال و اختلال هاضمه ایجاد کند. آمیلوئیدوز عروقی موجب شکننده شدن عروق می‌شود که این امر می‌تواند خونریزی‌های خودبه‌خودی یا متعاقب ترومای ایجاد کند که گاه حجیم است. به علاوه در

Galli SJ: The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis, *Am J Pathol* 186:212, 2016. [A fascinating discussion of the evolution of mast cell responses and their roles in host defense and disease.]

Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, *Cell* 130:25, 2007. [An excellent discussion of the checkpoints that prevent autoimmunity and why these might fail.]

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma, *Nat Med* 18:673-683, 2012. [A comprehensive discussion of the roles of T<sub>H</sub>2 cells, cytokines, and other cells of the immune system in the development and resolution of asthma.]

Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm, *Trends Immunol* 26:48, 2005. [A summary of the mechanisms of immune complex-mediated tissue injury.]

Jennette JC, Falk RJ, Hu P, et al: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis, *Annu Rev Pathol* 8:139-160, 2013. [A comprehensive review of the clinical and pathologic features and pathogenesis of small-vessel vasculitis.]

Pandey S, Kawai T, Akira S: Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7:a016246, 2014. [An excellent review of the receptors used by the innate immune system to sense microbes.]

Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al: Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see), *Nat Rev Immunol* 14:377, 2014. [A discussion of the mechanisms of T cell maturation and central tolerance induced in the thymus.]

Lamkanfi M, Dixit VM: Mechanisms and functions of inflammasomes, *Cell* 157:1013, 2014. [An excellent update on the inflammasome and its role in inflammation and host defense.]

Liu Z, Davidson A: Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances, *Nat Med* 18:871-882, 2012. [An excellent review of recent advances in understanding the genetics of lupus and the roles of innate and adaptive immune responses in the disease, and how these advances are shaping the development of novel therapies.]

Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al: IgG4-related disease, *Annu Rev Pathol* 9:315, 2014. [A comprehensive discussion of the features and likely pathogenesis of this recently recognized entity.]

Malhis ID, Benoist C: Microbiota and autoimmune disease: the hosted self, *Cell Host Microbe* 10:297-301, 2011. [A review of the evidence that the microbiome influences immune activation and autoimmunity, and the relevance of these findings to human autoimmune diseases.]

Mavragani CP, Moustosopoulos HM: Sjögren's syndrome, *Annu Rev Pathol* 9:273, 2014. [A review of the pathogenesis and clinical features of Sjögren's syndrome.]

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall, *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. [A review of the mechanisms that lead to vascular disease in chronic graft rejection.]

Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease, *Annu Rev Pathol* 6:223, 2011. [A discussion of current concepts of the mechanisms by which HIV causes immunodeficiency.]

Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft, *N Engl J Med* 363:1451, 2010. [A good review of the mechanisms of recognition and rejection of allografts and the development of new strategies for treating rejection.]

O'Shea JJ, Paul WF: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells, *Science* 327:1098, 2010. [An excellent review of the development and functions of helper T cell subsets, and the uncertainties in the field.]

Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells, *Immunity* 38:414-423, 2013. [An excellent review of the molecular mechanisms underlying the generation, maintenance, and stability of regulatory T cells.]

Pattanaik ID, Brown M, Postlethwaite BC, et al: Pathogenesis of systemic sclerosis, *Front Immunol* 6:272, 2015. [A discussion of current concepts of the pathogenesis of systemic sclerosis.]

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, *J Allergy Clin Immunol* 131:314-323, 2013. [An excellent review of newly described primary immunodeficiency syndromes.]

باشد؛ افزایش تولید پروتئین‌هایی که مستعد بد تا خوردگی و تجمع هستند، جهش‌هایی که سبب تولید پروتئین‌هایی می‌شوند که قادر به ناخوردن نبوده و تجمع می‌یابند و تجزیه پروتئولیتیک ناقص پروتئین‌های خارج سلولی.

- آمیلوئیدوز می‌تواند موضعی یا سیستمیک باشد. این بیماری در ارتباط با انواعی از اختلالات اولیه نظیر تکثیر تک‌دودمانی سلول B (که در آن رسوبات آمیلوئید از زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین تشکیل شده‌اند)، بیماری‌های التهابی مزمن نظیر آرتریت روماتوئید که در آن رسوب پروتئین آمیلوئید A مشتق از پروتئین مرحله حاد التهاب رخ می‌دهد، بیماری آلزایمر (پروتئین آمیلوئید B)، بیماری‌های طبیعی جهش‌یافته (نظیر ترانس‌تیرین در پلی‌نوروپاتی خانوادگی) و آمیلوئید وابسته به دیالیز (رسوب  $\beta 2$  میکروگلوبولین که تصفیه آن مختل شده است) می‌باشد.

- رسوب آمیلوئید سبب آسیب بافتی و اختلال عملکرد طبیعی می‌شود که به علت فشار بر سلول‌ها و بافت‌ها است. این موارد سبب پاسخ التهابی نمی‌شوند.

## مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, et al: Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations, *Curr Opin Immunol* 36:115, 2015. [An update on the genes associated with allergic diseases.]

Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Pathol* 10:395, 2015. [A discussion of the inflammasome and its role in inflammatory diseases.]

Chaudhry A, Rudensky AY: Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells, *J Clin Invest* 123:939-944, 2013. [A thoughtful discussion of how regulatory T cells control inflammatory responses and maintain homeostasis in the immune system.]

Cheng MH, Anderson MS: Monogenic autoimmunity, *Annu Rev Immunol* 30:393-427, 2012. [An excellent review of autoimmune syndromes caused by single-gene mutations, and what they teach us about pathways of immunologic tolerance.]

Conley ME, Casanova JL: Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing, *Curr Opin Immunol* 30:17, 2014. [A review of modern approaches for identifying the genetic basis of immunodeficiency diseases.]

Craft JE: Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 8:337-347, 2012. [A discussion of the properties and generation of follicular helper T cells and their roles in antibody production and autoimmunity.]

Douck DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS, *Annu Rev Med* 60:471, 2009. [A balanced discussion of the pathogenesis of AIDS, and the still unresolved issues.]

Galli SJ: The development of allergic inflammation, *Nature* 454:445, 2008. [An excellent review of the mechanisms of inflammation in allergic diseases.]

- Schwartz RH: Historical overview of immunological tolerance, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:a006908, 2012. [A thoughtful summary of the mechanisms of tolerance, the experimental studies behind the elucidation of these mechanisms, and how they may be disrupted to give rise to autoimmunity.]
- Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 365:2110, 2011. [An excellent review of the clinical features and pathogenesis of lupus.]
- Westermarck GT, Fandrich M, Westermarck P: AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapies, *Annu Rev Pathol* 10:321, 2015. [An excellent review of the pathogenesis and clinical features of a major form of amyloidosis.]
- Victoria GD, Nussenzweig MC: Germinal centers, *Annu Rev Immunol* 30:429-457, 2012. [An excellent review of the properties and formation of germinal centers and their roles in antibody responses and autoimmune diseases.]
- Voight BF, Cotsapas C: Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity, *Curr Opin Immunol* 24:552-557, 2012. [A discussion of the genetic associations with autoimmune diseases and the implications for understanding pathways of autoimmunity.]
- Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al: The  $T_H17$  pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin, *Annu Rev Pathol* 8:477, 2013. [An excellent review of the development and lineage relationships of  $T_H17$  cells and their roles in autoimmune and other inflammatory diseases.]
- Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, et al: Unraveling the genetics of autoimmunity, *Cell* 140:791, 2010. [An update on susceptibility genes for autoimmune diseases, how these are identified, and their significance.]



# CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

**@Olumpaye99**

# نئوپلازی

کانال تلگرام @khu\_medical >>> Telegram :

## رئوس مطالب فصل

نامگذاری، ۲۷۳	ژن‌های سرطان، ۲۸۷	تکوین رگ زایی پایدار، ۳۱۲
تومورهای خوش خیم، ۲۷۴	ضایعات ژنتیکی در سرطان، ۲۸۸	تهاجم و متاستاز، ۳۱۴
تومورهای بدخیم، ۲۷۴	جهش‌های مسافر و راننده، ۲۸۸	گریز از سیستم ایمنی، ۳۱۸
ویژگی‌های نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم، ۲۷۷	تغییرات اپی ژنتیک و سرطان، ۲۹۱	التهاب ایجادکننده تومور و توانایی بدخیمی، ۳۲۴
تمایز و آناپلازی، ۲۷۷	سرطانزایی: فرآیندی چند مرحله‌ای، ۲۹۲	سبب‌شناسی سرطان: عوامل سرطان‌زا، ۳۲۵
تهاجم موضعی، ۲۷۹	شاه‌علامت‌های سرطان، ۲۹۳	سرطانزاهای شیمیایی، ۳۲۵
متاستاز، ۲۸۰	خودکفایی از نظر پیام‌های رشد، ۲۹۴	سرطانزایی ناشی از پرتوآبی، ۳۲۸
همه‌گیری‌شناسی، ۲۸۲	عدم حساسیت به پیام‌های مهارکننده رشد: زن‌های سرکوبگر تومور، ۲۹۸	سرطانزایی ویروسی و میکروبی، ۳۲۹
میزان بروز سرطان، ۲۸۳	تغییر متابولیسم سلولی، ۳۰۶	ویژگی‌های بالینی نئوپلازی، ۳۳۴
عوامل محیطی، ۲۸۴	فرار از مرگ سلولی، ۳۰۹	اثرات تومور بر میزبان، ۳۳۵
سن و سرطان، ۲۸۵	پستانسپیل نامحدود همانندسازی (جاودانگی)، ۳۱۱	درجه‌بندی و مرحله‌بندی سرطان، ۳۳۶
شرایط زمینه‌ساز اکتسابی، ۲۸۵		تشخیص آزمایشگاهی سرطان، ۳۳۸
ارتباط بین عوامل ژنتیکی و محیطی، ۲۸۶		

آگاهی بیشتر درباره سبب‌شناسی و بیماری‌زایی آن نهفته است، و گام‌های بلندی در جهت درک اساس مولکولی سرطان برداشته شده است. این فصل به زیست‌شناسی پایه نئوپلازی می‌پردازد - یعنی ماهیت نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم و نیز اساس مولکولی تغییر شکل نئوپلاستیک. همچنین پاسخ میزبان را به تومورها و ویژگی‌های بالینی نئوپلازی را مورد بحث قرار خواهیم داد.

پیش از اینکه به ویژگی‌های سلول‌های سرطانی و مکانیسم‌های سرطان‌زایی بپردازیم، لازم است ویژگی‌های بنیادین و مشترک سرطان‌ها را به طور خلاصه بیان کنیم:

- سرطان یک اختلال ژنتیکی است که توسط جهش‌های DNA ایجاد می‌شود. اغلب جهش‌های بیماری‌زا، یا توسط

سرطان دومین علت عمده مرگ در ایالات متحده است؛ تنها بیماری‌های قلبی عروقی هستند که تلفات بیشتری را تحمیل می‌کنند. آنچه حتی از میزان مرگ‌ومیر نیز دردناک‌تر است رنج عاطفی و جسمانی تحمیل شده توسط این نئوپلاسم‌ها است. مردم و بیماران غالباً این سؤال را مطرح می‌کنند که "راه علاج سرطان چه هنگام کشف خواهد شد؟" پاسخ به این سؤال ظاهراً ساده، بسیار مشکل است، چون سرطان یک بیماری واحد نیست، بلکه شامل اختلالات متعددی است که نقطه مشترک آنها، اختلال عمیق در تنظیم رشد می‌باشد. بعضی از سرطان‌ها، مثل لنفوم هوچکین، تا حد زیادی قابل علاج هستند، در حالی که سایر سرطان‌ها، نظیر سرطان پانکراس، تقریباً همیشه کشنده هستند. تنها امید برای مهار مصیبت هولناک سرطان، در کسب

## نامگذاری

نئوپلازی به صورت تحت‌لفظی به معنای «رشد جدید» است. به سلول‌های سرطانی لفظ ترانس‌فورم شده اطلاق می‌شود، چرا که فارغ از اثرات تنظیمی‌ای هستند که بر سلول‌های عادی اعمال می‌شود. نئوپلاسم‌ها همچنین از درجاتی از خودمختاری برخوردار بوده و اندازه آنها صرف‌نظر از محیط موضعی آنها و وضعیت تغذیه‌ای میزبان، به گونه‌ای کم‌وبیش ثابت افزایش می‌یابد. با این حال، خودمختاری آنها به هیچ‌وجه کامل نیست. تمام نئوپلاسم‌ها برای تغذیه و تأمین خون، به میزبان خود وابسته‌اند. نئوپلاسم‌هایی که از بافت‌های پاسخ‌دهنده به هورمون، مشتق می‌شوند اغلب به پشتیبانی دستگاه درون نیز نیازمندند و از این وابستگی، استفاده درمانی می‌شود.

در معنی رایج پزشکی اغلب به نئوپلاسم تومور اطلاق شده، و بررسی تومورها آنکولوژی (از *oncos*، تومور و *logos*، بررسی) نامیده می‌شود. در آنکولوژی تقسیم‌بندی نئوپلاسم‌ها به مقوله‌های خوش‌خیم و بدخیم از هر چیز دیگری مهم‌تر است. این مقوله‌بندی مبتنی بر قضاوت درباره رفتار بالینی احتمالی یک نئوپلاسم است.

- هنگامی به یک تومور «خوش‌خیم» گفته می‌شود که ویژگی‌های میکروسکوپی و ظاهری آن نسبتاً بی‌ضرر قلمداد شود، که معنای ضمنی آن این است که این تومور متمرکز باقی خواهد ماند، و بنابراین عموماً پذیرای برداشت موضعی به طریق جراحی می‌باشد. با این حال، باید خاطرنشان ساخت که تومورهای خوش‌خیم می‌توانند چیزی بیش از برآمدگی‌های متمرکز ایجاد کنند و گاهی، موجب ابتلاهای چشم‌گیر یا حتی مرگ و میر می‌شوند.

- تومورهای بدخیم یا نئوپلاسم به تومورهایی اطلاق می‌شود که می‌توانند ساختارهای مجاور را مورد تهاجم قرار داده و تخریب نمایند و می‌تواند به محل‌های دور دست گسترش یابند (متاستاز دهد) تا باعث مرگ شوند. تومورهای بدخیم را سرطان می‌نامند که برگرفته از یک واژه لاتین به معنای خرچنگ است و بیانگر این مطلب است که این تومورها، همانند خرچنگ به هر قسمتی که دستشان برسد، می‌چسبند. بدیهی است که همه سرطان‌ها چنین مسیر مرگباری را دنبال نمی‌کنند. برخی از آنها زودتر کشف شده و با موفقیت درمان می‌شوند. اما عنوان بدخیم یک پرچم قرمز است.

موتازن‌ها القا می‌شوند یا به عنوان بخشی از فرآیند پیر شدن به صورت خود به خودی رخ می‌دهند. علاوه بر این، اغلب در سرطان‌ها تغییرات اپی‌ژنتیک نظیر افزایش موضعی در متیلاسیون DNA و تغییراتی در اصلاحات هیستونی<sup>۱</sup> دیده می‌شود که خود این تغییرات ممکن است از جهش‌های اکتسابی در ژن‌هایی که این تغییرات را تنظیم می‌کنند، ناشی شود. این تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بر روی بیان یا عملکرد ژن‌های کلیدی که اعمال بنیادین سلولی نظیر رشد، بقا و خاموشی را تنظیم می‌کنند اثر می‌گذارند.

- تغییرات ژنتیکی سلول‌های سرطانی توارث پذیرند و به دنبال تقسیم سلولی به سلول‌های دختری منتقل می‌شوند. در نتیجه، سلول‌هایی که دچار این تغییرات شده‌اند تحت انتخاب داروینی (باقی‌اصالح که می‌توان گفت مهم‌ترین مفهوم علمی است که بشر تاکنون بدان دست یافته است) قرار می‌گیرند. بدین ترتیب سلول‌هایی که دچار جهش شده‌اند و ویژگی‌های مثبت برای رشد یا بقا پیدا کرده‌اند با سلول‌های مجاور خود رقابت کرده و جمعیت غالب را تشکیل می‌دهند. در ابتدای شکل‌گیری تومور، این مزیت‌های انتخابی به یک سلول منفرد تعلق دارد و در نتیجه تمام تومورها کلونال هستند (یعنی دودمان‌های یک سلول‌اند). پس از شکل‌گیری تومور، انتخاب داروینی سبب ظهور ساب‌کلون‌هایی در تومور می‌شود که با تمایزهای ژنتیکی‌ای که به دست آورده‌اند، خصیصه‌های تهاجمی بیشتری پیدا کرده‌اند (متهاجم شدن تومور، مفهومی) مهم است که به آن پیشرفت تومور اطلاق می‌شود و جلوتر به‌طور مفصل در مورد آن بحث شده است).

- تجمع جهش‌ها سبب بروز ویژگی‌هایی می‌شوند که شاه‌علامت‌های<sup>۲</sup> سرطان خوانده می‌شوند. این ویژگی‌ها، فنوتیپ‌های سلولی‌ای را ایجاد می‌کنند که ذات و ماهیت سرطان و نحوه پاسخ آن به درمان‌های مختلف را باعث می‌شوند. اساس مولکولی هر یک از این شاه‌علامت‌ها، جلوتر توضیح داده شده است. تحقیقات پایه‌ای، ناهنجاری‌های سلولی و مولکولی بسیاری را آشکار کرده است که عامل ایجاد سرطان و رفتار کشنده آن هستند. این یافته‌ها سبب انقلاب در تشخیص و درمان سرطان‌ها شده است.



شکل ۱-۶ پولیپ کولون. این تومور خوش خیم غده‌ای (آدنوم) به داخل لوله کولون بیرون می‌زند و توسط یک ساقه مشخص به مخاط متصل می‌شود.

### تومورهای بدخیم

نامگذاری تومورهای بدخیم، به جز برخی اضافات و استثناءها، اساساً از تومورهای خوش خیم پیروی می‌کند.

- نئوپلاسم‌های بدخیم مشتق از بافت‌های مزانشیمی "توبر" یا مشتقات آنها سارکوم<sup>۸</sup> نامیده می‌شوند، در حالی که نئوپلاسم‌های حاصل از سلول‌های مزانشیمال خون لوسمی یا لنفوم خوانده می‌شوند. سارکوم‌ها براساس نوع سلولی که از آن تشکیل یافته‌اند تقسیم‌بندی می‌شوند که احتمالاً سلول منشأشان می‌باشد. بدین ترتیب، سرطانی که منشأ آن از بافت فیبرو باشد فیروسارکوم<sup>۹</sup> و نئوپلاسم بدخیمی که از کندروسیت‌ها تشکیل شده باشد کندروسارکوم<sup>۱۰</sup> نامیده می‌شود.

- باید به خاطر داشت که اپی‌تلیوم‌های بدن از هر سه لایه زایا

همه تومورها، خوش خیم و بدخیم، دو جزء اساسی دارند: (۱) پارانشیم، متشکل از سلول‌های تغییر شکل یافته یا نئوپلاستیک؛ و (۲) داربست حمایت‌کننده غیرنئوپلاستیک مشتق از میزبان (استروما)، متشکل از بافت همبند و رگ‌های خونی و سلول‌های التهابی. بدیهی است که پارانشیم نئوپلاسم است که رفتار بیولوژیک آن را تعیین می‌نماید، و جزئی است که تومور نام خود را از آن می‌گیرد. با این حال، این داربست منبع خونی را با خود داشته و حمایت لازم را برای رشد سلول‌های پارانشیمی فراهم می‌سازد و بنابراین برای رشد نئوپلاسم بسیار مهم است. با وجود اینکه رفتار بیولوژیک تومور تا حد زیادی منعکس‌کننده رفتار سلول‌های پارانشیمال است اما به طور فزاینده‌ای این نکته مد نظر قرار گرفته است که سلول‌های استرومایی - و نئوپلاستیک نوعی گفتگوی دو جانبه و نوعی بده‌بستان دارند که رشد تومور را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد.

### تومورهای خوش خیم

اینها عموماً با الحاق پسوند «-وم»<sup>۱</sup> به نوع سلولی که تومور از آن منشأ می‌گیرد، نامگذاری می‌شوند. یک تومور خوش خیم برخاسته از بافت فیبرو، فیروم<sup>۲</sup> است؛ یک تومور خوش خیم غضروفی کندروم<sup>۳</sup> است. نامگذاری تومورهای خوش خیم اپی‌تلیال پیچیده‌تر است. اصطلاح آدنوم<sup>۴</sup> به نئوپلاسم‌های خوش خیم اپی‌تلیالی که طرح‌های غده‌ای ایجاد می‌کنند و به آنهایی که از غده‌ها مشتق شده اما لزوماً الگوهای غده‌ای را از خود نشان نمی‌دهند، اطلاق می‌شود. یک نئوپلاسم خوش خیم اپی‌تلیال که از سلول‌های لوله کلیوی برخاسته و به صورت طرح‌های غده مانند رشد می‌کند آدنوم نامیده می‌شود، و همچنین است توده‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال خوش خیم که هیچ‌گونه الگوی غده‌ای ایجاد نکرده اما خاستگاه آن در قشر فوق کلیوی می‌باشد. پاپیلوم‌ها<sup>۵</sup> نئوپلاسم‌های خوش خیم اپی‌تلیالی هستند که روی هر سطحی رشد کرده و برجستگی‌های انگشتی شکل میکروسکوپی یا ماکروسکوپی ایجاد می‌نمایند. پولیپ<sup>۶</sup> توده‌ای است برجسته که از یک سطح مخاطی، مثلاً در روده، ساختاری ایجاد می‌نماید که به طریق ماکروسکوپی قابل رؤیت است (شکل ۱-۶). هرچند این اصطلاح به طور شایع برای تومورهای خوش خیم به کار می‌رود، اما برخی تومورهای بدخیم نیز ممکن است به صورت پولیپ ظاهر شوند. گاه، به ویژه در کولون، این اصطلاح به رویش‌های غیرنئوپلاستیکی که توده‌های پولیپی شکل تشکیل می‌دهند نیز اطلاق می‌شود. سیستادنوم‌ها<sup>۷</sup> توده‌های کیستی توخالی هستند؛ به طور نمادین آنها در تخمدان دیده می‌شوند.

۱- در زبان انگلیسی: «-oma» [مترجم]

2- fibroma

3- chondroma

4- adenoma

5- papilloma

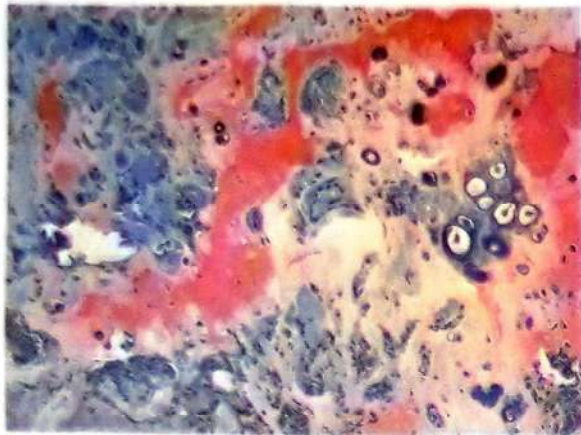
6- polyp

7- cystadenomas

8- sarcoma

9- fibrosarcoma

10- chondrosarcoma



شکل ۲-۶ تومور مختلط غده پاروتید حاوی سلول‌های اپی‌تلیالی است که مجاری و داریست میکسوئیدی که به غضروف شباهت دارند، ایجاد می‌کنند.

از آن قبیل که به طور طبیعی در تخمدان و بیضه وجود دارند و گاهی به طور غیرطبیعی در بقایای رویانی بازداشته شده در خط وسط موجود می‌باشند - منشأ می‌گیرند. این قبیل سلول‌ها ظرفیت آن را دارند که به هر یک از انواع سلول‌هایی که قرار است در بزرگسالی در بدن یافت شوند تمایز یابند و بنابراین، جای شگفتی نیست که آنها ممکن است نئوپلاسم‌هایی ایجاد نمایند که به گونه‌ای ریخته و پاشیده، تکه‌هایی از استخوان، اپی‌تلیوم، ماهیچه، چربی، عصب و سایر بافت‌ها را تقلید نمایند. اسامی اختصاصی اشکال شایع‌تر نئوپلاسم‌ها در جدول ۱-۶ ارائه شده‌اند. برخی تناقضات فاحش ممکن است ملاحظه شوند. مثلاً، اصطلاحات لنفوم، مزوتلیوم، ملانوم و سمنوم برای نئوپلاسم‌های بدخیم به کار می‌روند. این کاربردهای نامتناسب ریشه‌های محکمی در اصطلاحات پزشکی دوانده‌اند.

چند مورد دیگر از اصطلاحات ضد و نقیض وجود دارند:

- هامارتوم<sup>۷</sup> نابهنجاری است که خود را به صورت توده‌ای از بافت آشفته که بومی مکان‌های خاص (همچون کبد و ریه) است، نشان می‌دهد. هامارتوم‌ها در گذشته ناهنجاری‌های تکاملی در نظر گرفته می‌شوند، اما بسیاری از هامارتوم‌ها اختلالات کروموزومی کلونالی دارند که از جهش‌های سوماتیک منشأ می‌گیرد. بر این اساس هامارتوم امروزه نئوپلاستیک در نظر گرفته می‌شود.

1- adenocarcinoma

3- mix

5- teratoma

7- hamartoma

2- divergent differentiation

4- pleomorphic adenoma

6- totipotential

مشفق می‌شوند؛ بدین ترتیب، یک نئوپلاسم بدخیم برخاسته از اپی‌تلیوم لوله‌ای کلیه (مزودرم)، و همچنین سرطان‌های برخاسته از پوست (اکتودرم) و اپی‌تلیوم پوشاننده روده (آندودرم) کارسینوم می‌باشند. مزودرم می‌تواند ایجاد کارسینوم (اپی‌تلیال) و سارکوم (مزانشیمی) و تومورهای خونی لنفاوی (لوسمی‌ها و لنفوم‌ها) نماید.

- کارسینوم‌ها را می‌توان بیش از این توصیف نمود. کارسینوم سلول سنگفرشی یعنی سرطانی که در آن سلول‌های توموری به اپی‌تلیوم مطبق سنگفرشی شباهت دارند، و آدنوکارسینوم<sup>۱</sup> ضایعه‌ای است که در آن سلول‌های اپی‌تلیال نئوپلاستیک در طرح‌های غده‌ای رشد می‌کنند. گاهی بافت یا اندام خاستگاه را می‌توان شناسایی کرد، مثلاً در نام آدنوکارسینوم سلول کلیوی یا در کلانژیوکارسینوم، که به طور ضمنی به آن معناست که خاستگاه آن از مجاری صفراوی است. گاهی تومور با طرح بسیار تمایز نیافته‌ای رشد می‌نماید و باید کارسینوم کم‌تمایز یافته نامیده شوند.

سلول‌های تغییر شکل یافته موجود در یک نئوپلاسم، چه خوش‌خیم و چه بدخیم، کم‌وبیش به یکدیگر شباهت دارند، چه که همگی از یک جد واحد مشتق شده‌اند. با این حال، در برخی موارد، این سلول بنیادی ممکن است دستخوش تمایز و اگر<sup>۲</sup> شود و تومورهای موسوم به مختلط را ایجاد نماید. اما دقت شود که تومورهای مختلط<sup>۳</sup> نیز منشأ مونوکلونال دارند اما در این تومورها، سلول مولد، ظرفیت تمایز به بیش از یک رده دارد. بهترین مثال، تومور مختلط با خاستگاه غده بزاقی است. این تومورها اجزاء واضح اپی‌تلیالی دارند که در سراسر یک داریست فیبرومیکسوئید واضح پراکنده شده‌اند و گاهی جزایری از غضروف یا استخوان را در خود جای می‌دهند (شکل ۲-۶). تصور می‌شود که همه این عناصر متنوع از سلول‌های اپی‌تلیال یا میوایی‌تلیال، یا هر دو، که در غدد بزاقی وجود دارند، مشتق می‌شوند و از این رو نام ارجح این نئوپلاسم‌ها آدنوم چندشکل<sup>۴</sup> است. فیبروآدنوم پستان در زنان یک تومور مختلط شایع دیگر است. این تومور خوش‌خیم حاوی آمیزه‌ای از عناصر تکثیر یافته مجرای (آدنوم) می‌باشد که در یک بافت همبند شل (فیبروم) نشان داده شده‌اند. هرچند بررسی‌های اخیر حاکی از آن است که تنها جزء فیبرو، نئوپلاستیک است، اما اصطلاح فیبروآدنوم هنوز هم کاربرد شایعی دارد.

تراتوم<sup>۵</sup> نوع خاصی از تومور مختلط است که متشکل از سلول‌های بالغ یا نابالغ قابل تشخیص یا بافت‌هایی می‌باشد که نماینده بیش از یک لایه سلول زایا هستند و گاهی اوقات از هر سه لایه زایا تشکیل می‌شوند. تراتوم‌ها از سلول‌های تمام‌توان<sup>۶</sup>

مستقل از یک نوع سلول پارانشیمی

فیبروسارکوم	فیبروم	بافت همبند و مشتقات آن
لیپوسارکوم	لیپوم	
کوندروسارکوم	کوندروم	
سارکوم استئوزنیک	استئوم	
اندوتلیوم و سلول های مرتبط		
آنژیوسارکوم	همانژیوم	رگ های خونی
لنفانژیوسارکوم	لنفانژیوم	رگ های لنفی
مزوتلیوما (mesothelioma)		مزوتلیوم (mesothelium)
مننژیوم مهاجم	مننژیوم	یوشش های مغزی
سلول های خونی و سلول های مرتبط		
لوسمی ها		سلول های خونساز
لنفوم ها		بافت لنفوئید
		ماهیچه ها
لیومیوسارکوم	لیومیوم	صاف
رابدومیوسارکوم	رابدومیوم	مخطط
پوست		
کارسینوم سلول سنگفرشی یا اپی درموئید	پاپیلوم سلول سنگفرشی	مطبق سنگفرشی
کارسینوم سلول قاعده ای		سلول های قاعده ای پوست یا ضمایم
ملانوم بدخیم	خال (nevus)	تومور های ملانوسیتی
آدنوم کارسینوم	آدنوم	پوشش اپی تلیال غدد یا مجاری غدد
کارسینوم های پاپیلر	پاپیلوم	
سیستادنوکارسینوم	سیستادنوم	
کارسینوم برونکوژنیک	آدنوم برونشی	ریه
کارسینوم سلول کلیوی	آدنوم لوله ای کلیه	کلیه
کارسینوم سلول کبدی	آدنوم سلول کبدی	کبد
کارسینوم ارو تلیال	پاپیلوم ارو تلیال	مثانه
کور یوکارسینوم	مول هیداتیدی فرم	جفت
سمینوم		بیضه
کارسینوم رویانی		

بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک - تومور های مختلط، معمولاً مشتق از یک لایه زایا

آدنوم چندشکل (تومور مختلط با خاستگاه غدد بزاقی)	تومور مختلط بدخیم با منشأ غدد بزاقی	غدد بزاقی
تومور ویلمز		منشأ کلیوی
بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک مشتق از بیش از یک لایه زایا - تراتوژن		
تراتوم رسیده، کیست درموئید	تراتوم نارس، تراتوکارسینوم	سلول های تمام ظرفیتی در غدد جنسی یا در بقایای رویانی



شکل ۳-۶ کارسینوم تمایز یافته سلول سنگفرشی پوست. سلول‌های توموری تا حد زیادی مشابه سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی طبیعی هستند، و دارای پل‌های بین سلولی و مکان‌هایی از تجمع کراتین (پیکان) می‌باشند.

ماهیت بدخیم این نئوپلاسم‌ها را شکل می‌دهد. در سرطان‌های به خوبی تمایز یافته، این ویژگی‌ها ممکن است نسبتاً بطئی باشند (شکل ۳-۶). برای مثال، آدنوکارسینوم‌های کاملاً تمایز یافته تیروئید می‌توانند دارای فولیکول‌هایی با ظاهر طبیعی نیز باشند و پتانسیل بدخیمی آن تنها توسط تهاجم به بافت‌های موضعی و یا متاستاز عیان می‌شود. با این حال، مقدار بافت همبند استروما قوام یک بدخیمی را تعیین می‌کند. در برخی سرطان‌ها استرومای فیبروی فراوان و متراکم (دسموپلازی) ایجاد می‌شود که آنها را تبدیل به تومورهایی سخت ("سیروزی") می‌کند.

نئوپلاسم‌های بدخیمی که متشکل از سلول‌های تمایز نیافته می‌باشند آناپلاستیک گفته می‌شوند. عدم تمایز، یا آناپلازی، بیانگر بدخیمی است. اصطلاح آناپلازی به طور تحت‌اللفظی به معنای «شکل‌گیری قهقرایی» است. این به طور ضمنی به معنای تمایززدایی<sup>۴</sup>، یا ازدست‌رفتن تمایز ساختاری و کارکردی سلول‌های طبیعی است. با این حال، امروزه معلوم شده است که سرطان‌ها از سلول‌های بنیادی موجود در بافت‌ها منشأ می‌گیرند، بنابراین عدم تمایز، به جای تمایززدایی سلول‌های تخصص یافته، مسئول بروز تومورهای تمایز نیافته است. مطالعات اخیر نشان داده است که طی فرآیند سرطان‌زایی، تمایز زایی سلول‌های به ظاهر بالغ نیز رخ می‌دهد. سلول‌های آناپلاستیک، اغلب ویژگی‌های ریخت‌شناسی زیر را خود نشان می‌دهند.

نابجای<sup>۲</sup> سلول‌ها می‌باشد. مثلاً، گرهک کوچکی از بافت پانکراس کاملاً تمایز یافته و با سازمان‌بندی طبیعی ممکن است در زیر مخاط معده، دوازدهه، یا حتی روده باریک یافت شود. اصطلاح کورستوم، که حاکی از یک نئوپلاسم است، وزنه‌ای بسیار فراتر از اهمیت جزئی معمول این باقی‌مانده نابجا به آن می‌دهد.

با وجود این که متأسفانه نام‌گذاری نئوپلاسم‌ها آسان نیست، اما داشتن درک عمیقی از نحوه نام‌گذاری آنها اهمیت دارد، زیرا زبانی است که ماهیت و اهمیت تومورها براساس آن طبقه‌بندی می‌شود.

## ویژگی‌های نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم

سه ویژگی اساسی وجود دارد که به وسیله آنها می‌توان تومورهای خوش خیم و بدخیم را افتراق داد: تمایز و آناپلازی، تهاجم موضعی و متاستاز. به طور کلی رشد سریع نشانگر بدخیمی است اما بسیاری از تومورهای بدخیم به آرامی رشد می‌کنند، در نتیجه سرعت رشد تمایزگر قابل اعتمادی نیست. هیچ چیز برای بیمار به این اندازه مهم نیست که به او بگویند "تومور خوش خیم است" با وجود اینکه برخی نئوپلاسم‌ها مشخصه‌هایی سهل دارند که تشخیص خوش خیمی یا بدخیمی آنها را آسان می‌سازد، در بسیاری موارد افتراق خوش خیم یا بدخیمی تومور نیازمند دقت بالا در استفاده از معیارهای آناتومیک و بالینی است.

### تمایز و آناپلازی<sup>۳</sup>

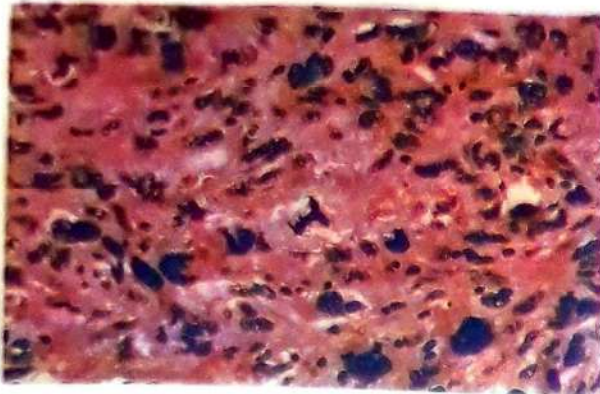
میزان شباهت (ریخت‌شناختی و عملکردی) نئوپلاسم‌ها به سلول‌های پارانشیمی منشأ آنها، منعکس‌کننده تمایز نئوپلاسم‌ها است. فقدان تمایز را، آناپلازی نیز می‌نامند. به طور کلی، تومورهای خوش خیم، متشکل از سلول‌های به خوبی تمایز یافته‌اند که به میزان زیادی به کمپارتمان‌های طبیعی شباهت دارند. یک لیپوم از سلول‌های چربی بالغی تشکیل شده است که حاوی واکوئول‌های سیتوپلاسمی چربی هستند. یک کندروم از سلول‌های غضروفی بالغی ساخته شده است که ماتریکس غضروفی معمول را سنتز می‌کنند. در تومورهای خوش خیم به خوبی تمایز یافته، میتوز معمولاً نادر است و هیئت طبیعی دارد. به طور متضاد، در حالی که در نئوپلاسم‌های بدخیم طیف وسیعی از تمایزهای سلول‌های پارانشیمی رخ می‌دهد، این نئوپلاسم‌ها اغلب تغییرات ریخت‌شناسی‌ای را بروز می‌دهند که

1- choristoma

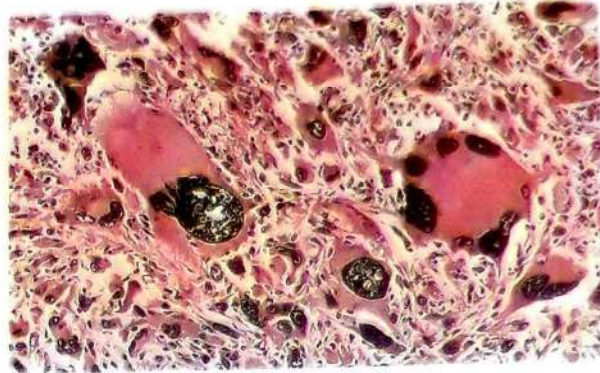
2- heterotopic rest

3- differentiation and anaplasia

4- dedifferentiation



شکل ۵-۶ جزئیات سلول‌های توموری آناپلاستیک با درشت‌نمایی بالا جهت نشان دادن تنوع در اندازه و شکل سلولی و هسته‌ای. سلول برجسته‌ای که در قسمت مرکزی شکل قرار دارد دارای یک دوک ناهنجار سه قطبی است.



شکل ۴-۶ تومور بدخیم پلئومورف (رابیدومیوسارکوم). به چند شکلی چشمگیر سلولی و هسته‌ای، هسته‌های پررنگ و سلول‌های غول‌آسای توموری توجه کنید.

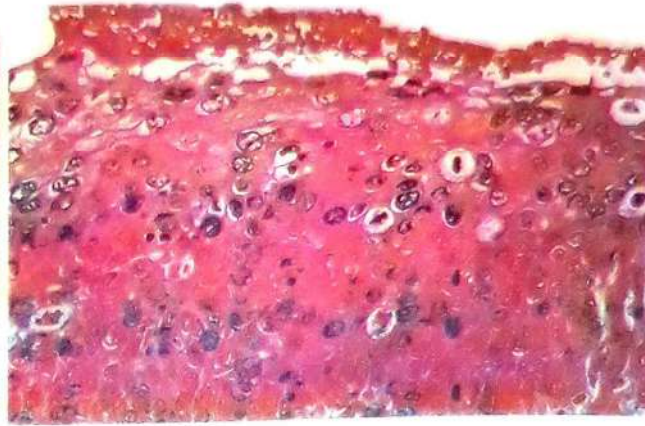
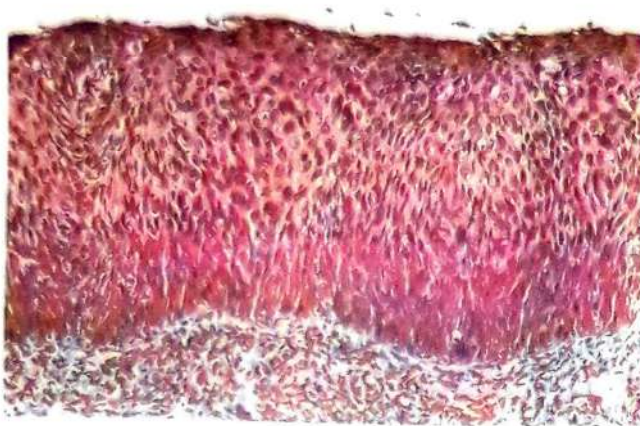
- پلی‌مورفیسم (یعنی گوناگونی در اندازه و شکل) (شکل ۴-۶).
- ناهنجاری‌های هسته، شامل هیپرکرومی بسیار شدید (رنگ تیره)، تفاوت در اندازه و شکل هسته، یک یا چندین هسته برجسته غیر معمول. بزرگی هسته می‌تواند سبب تغییر نسبت هسته به سیتوپلاسم شود که از نسبت نرمال ۱ به ۴ یا ۱ به ۶ به نسبت ۱ نزدیک شود. اندازه هستک‌ها می‌تواند به طرزی شگرف افزایش یافته و به قطر هستک لنفوسیت‌ها برسد.
- سلول‌های توموری غول‌آسا ممکن است تشکیل شود. این سلول‌ها به طرز قابل ملاحظه‌ای از سلول‌های مجاور خود بزرگ‌ترند و ممکن است یک هسته غول‌آسا یا چندین هسته داشته باشند.
- میتوزهای آتیپیک می‌تواند به فراوانی دیده شود. دوک‌های متعدد و پرهرج‌ومرج، ممکن است اشکال میتوزهای سه قطبی یا چهار قطبی ایجاد کنند (شکل ۵-۶).
- از دست رفتن قطبیت که بیانگر از دست رفتن الگوهای آرایش است، تشخیص این سلول‌ها را از یکدیگر مشکل می‌سازد. چنین سلول‌هایی فاقد ساختارهای معمول (نظیر ساختار غده‌ای یا سنگفرشی مطبق) هستند و به صورت صفحه‌ای رشد می‌کنند.

تومورهای به خوبی تمایز یافته، یحتمل ظرفیت‌های عملکردی خود را حفظ می‌کنند، در حالی که احتمال کمی وجود دارد که تومورهای آناپلاستیک عملکردهای تخصصی از خود بروز دهد.

به عنوان مثال نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و حتی سرطان‌های به خوبی تمایز یافته غدد درون‌ریز اغلب

هورمون‌های مشخص‌کننده منشأشان را ترشح می‌کنند. به طور مشابه کارسینوم‌های به خوبی تمایز یافته سلول سنگفرشی کراتین تولید می‌کنند (شکل ۳-۶) و کارسینوم‌های هیپاتوسلولار به خوبی تمایز یافته نیز به طور مشابهی صفرا ترشح می‌کنند. در سایر موارد، اعمال غیرقابل پیش‌بینی رخ می‌دهد. برخی سرطان‌ها ممکن است پروتئین‌های جنینی تولید کنند که توسط سلول‌های همسان در بالغین تولید نمی‌شوند. سرطان‌هایی که از منشأ غیر درون‌ریز هستند می‌توانند هورمون‌های نابجا (اکتوپیک) تولید کنند. به طور مثال، برخی کارسینوم‌های ریه هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، هورمون شبه پاراتیروئید، انسولین، گلوکاگون و سایر هورمون‌ها را تولید می‌کنند. در مورد این پدیده‌ها مجدداً به جزئیات بحث خواهد شد. پیش از آن که موضوع تمایز و آناپلازی را رها کنیم، باید دیسپلازی<sup>۱</sup> را مورد بحث قرار دهیم، اصطلاحی که برای توصیف تکثیر نامنظم اما غیرنئوپلاستیک به کار می‌رود. دیسپلازی عمدتاً در اپی‌تلیوم‌ها دیده می‌شود و عبارت است از ازدست‌رفتن یک‌دستی سلول‌های منفرد، و نیز ازدست‌رفتن جهت‌گیری ساختاری آنها. سلول‌های دیسپلاستیک چندشکلی (تنوع در اندازه و شکل) قابل‌ملاحظه‌ای از خود نشان داده و اغلب هسته‌هایی دارند که رنگ‌پذیری زیادی داشته (پررنگ) و نسبت به اندازه سلول به‌طور غیرطبیعی بزرگ می‌باشند. اشکال میتوزی فراوان‌تر از حد معمول هستند. غالباً این میتوزها در موقعیت‌های غیرطبیعی در درون اپی‌تلیوم پدیدار می‌شوند. بدین ترتیب، در

1- dysplasia



شکل ۶-۶ کارسینوم درجا. (A) با بزرگنمایی کم، کل ضخامت اپی تلیوم دیده می شود که با سلول های دیسپلاستیک آنیسیک جایگزین شده است. تمایز منظم سلول های سنگفرشی دیده نمی شود. غشاء پایه دست نخورده است و هیچ توموری در استرومای زیر اپی تلیومی نیست. (B) در نمای با بزرگنمایی بالا از منطقه ای دیگر، فقدان تمایز نرمال، پلومورفسم هسته ای و سلولی قابل ملاحظه و اشکال میتوزی متعدد دیده می شود. غشاء پایه دست نخورده در این مقطع قابل مشاهده نیست.

می مانند. از آنجایی که تومورهای خوش خیم به آرامی توسعه می یابند، معمولاً حلقه ای از بافت فیبروز فشرده شده را ایجاد می کنند (شکل های ۷-۶ و ۸-۶). این کپسول عمدتاً از ماتریکس خارج سلولی تشکیل شده است که توسط سلول های استرومایی نظیر فیبروبلاست ها ایجاد می شود. این سلول های استرومایی خود توسط آسیب هیپوکسیک سلول های پارانشیمی (در نتیجه فشار تومور در حال توسعه) فعال می شوند. کپسول دار شدن، تومور را مجزا و قابل جابه جایی (غیر ثابت) می سازد به نحوی که به وسیله اکسیژاسیون جراحی قابل برداشت است. اما توجه داشته باشید که همه نئوپلاسم های خوش خیم کپسول دار نیستند. به عنوان مثال، لیومیوم رحم به وسیله لایه نازکی از میومتر نرمال، از ماهیچه صاف اطراف مجزا شده است، اما کپسول ندارد. تعداد کمی از تومورهای خوش خیم، نه کپسول دارند و نه از بافت اطراف مجزا شده اند؛ این حالت بخصوص در مورد نئوپلاسم های عروقی نظیر همانژیوم ها محتمل است (دشواری اکسیژاسیون این نئوپلاسم ها به همین دلیل است). بیان این استثنایا به این علت است که توجه داشته باشیم، اگرچه کپسول دار شدن در تومورهای خوش خیم یک قانون است اما نبود کپسول به معنای بدخیم بودن تومور نیست. متأسفانه تومورها همیشه به قوانین وضع شده توسط انسان ها پایبند نیستند! و چنین استثنایی را به کرات در این فصل مشاهده خواهیم کرد.

در کنار متاستاز، تهاجم ویژگی ای است که به طرز قابل

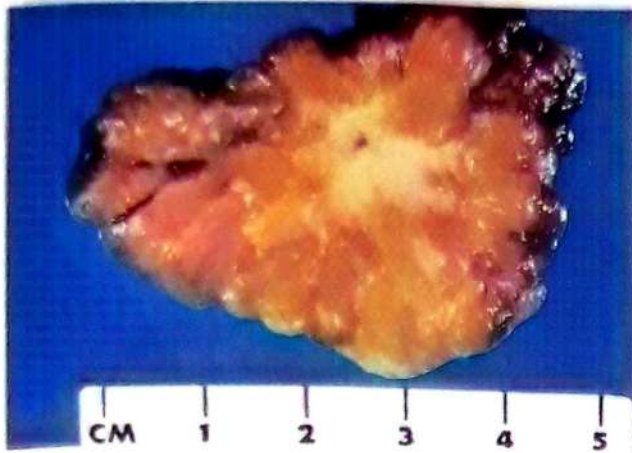
اپی تلیوم مطابق سنگفرشی دیسپلاستیک، میتوزها محدود به لایه های قاعده ای (جایی که به طور طبیعی دیده می شوند) نبوده، بلکه ممکن است در همه سطوح و حتی در سلول های سطحی پدیدار شوند. هرج و مرج ساختاری چشمگیری وجود دارد. مثلاً، بلوغ تدریجی معمول سلول های بلند موجود در لایه قاعده ای به سلول های سنگفرشی مسطح شده موجود بر روی سطح ممکن است از دست رفته و توسط به هم ریختگی نامنظمی از سلول های تیره رنگ با ظاهر قاعده ای جایگزین شود. هنگامی که تغییرات دیسپلاستیک چشمگیر بوده و تمام ضخامت اپی تلیوم را درگیر کرده باشند، به این ضایعه کارسینوم درجا<sup>۱</sup>، یک مرحله پیش تهاجمی از سرطان، اطلاق می شود (شکل ۶-۶).

مهم است که توجه داشته باشیم دیسپلازی معادل سرطان نیست. دیسپلازی های خفیف تا متوسطی که تمام ضخامت اپی تلیوم را درگیر نکرده باشند، گاهی به طور کامل پسرفت می کنند، خصوصاً اگر عامل مولد برطرف شده باشد. با این حال، دیسپلازی اغلب در مجاورت نئوپلاسم های بدخیم دیده می شود (به عنوان مثال در افراد سیگاری مبتلا به سرطان ریه) وجود دیسپلازی بیانگر افزایش ریسک ایجاد سرطان است.

### تهاجم موضعی

رشد سرطان ها با ارتشاح پیشرونده، تهاجم و تخریب بافت های اطراف همراهی دارد. در حالی که اغلب تومورهای خوش خیم، به صورت توده های توسعه یافته از بافت اصلی و چسبیده به آن، رشد می کنند و در مکان هایی که از آن منشأ گرفته اند لوکالیزه باقی

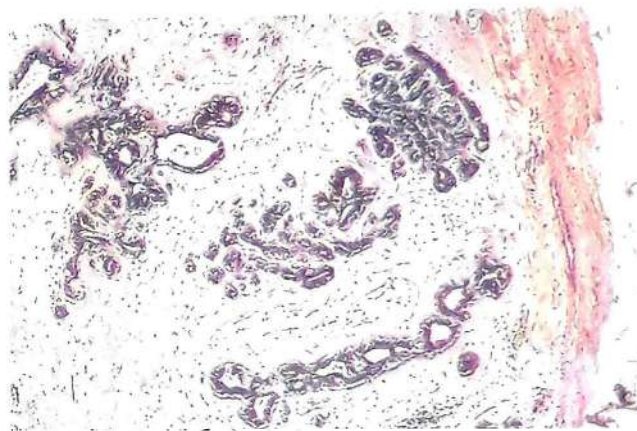
1- carcinoma in situ



شکل ۹-۶ برش مقطعی کارسینوم مهاجم مجرای پستان. این ضایعه به ماده پستانی اطراف ارتشاح یافته و آن را به سمت خود می‌کشد و ممکن است در لمس به سختی سنگ باشد.



شکل ۷-۶ فیبروآدنوم پستان. تومور کوچک کپسول‌دار و قهوه‌ای‌رنگ، از بافت پستانی که سفیدتر است به وضوح قابل تشخیص می‌باشد.



شکل ۸-۶ نمای میکروسکوپی فیبروآدنوم پستانی که در شکل ۷-۶ دیده می‌شود. کپسول فیبرو (پایین) حدود تومور را به طور کاملاً مشخصی از بافت اطراف جدا می‌سازد.

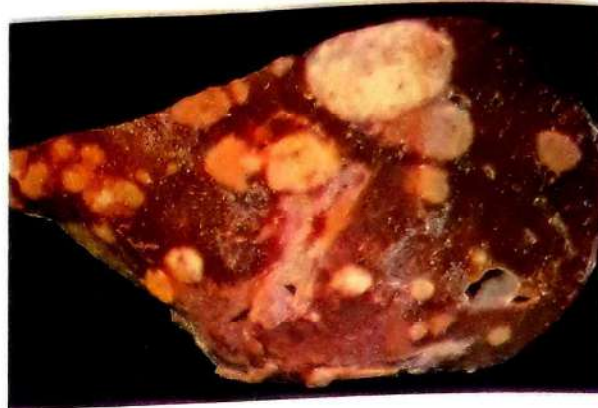


شکل ۱۰-۶ نمای میکروسکوپی کارسینوم پستان که در شکل ۹-۶ نشان داده شده است، حاکی از تهاجم به استرومای پستان و چربی توسط گروه‌ها و رشته‌هایی از سلول‌های توموری است (با شکل ۸-۶ مقایسه کنید). به فقدان کپسول مشخص توجه کنید.

### متاستاز

متاستاز گسترش تومور به مناطقی است که به لحاظ فیزیکی از محل اولیه تومور گسسته و جدا است. متاستاز ویژگی تومورهای بدخیم است و تومورهای خوش خیم متاستاز نمی‌دهند. متهاجم بودن سرطان‌ها به آنها امکان می‌دهد که وارد عروق خونی، لنفاتیک‌ها و حفره‌های بدن شود و فرصت گسترش یافتن را به دست آورد (شکل ۱۱-۶). حدوداً ۳۰٪ از افرادی که به تازگی تومورهای توپر (به استثناء سرطان‌های پوستی غیر از ملانوم) در آنها تشخیص داده شده است با متاستاز بالینی آشکار مراجعه می‌کنند. ۲۰٪ دیگر در زمان تشخیص متاستازهای مخفی دارند.

اعتمادی سرطان‌ها را از تومورهای خوش خیم افتراق می‌دهد (شکل‌های ۹-۶ و ۱۰-۶). سرطان‌ها فاقد کپسول‌های مشخص‌اند. مواقعی وجود دارد که به نظر می‌رسد تومور بدخیمی که رشد آهسته‌ای دارد توسط بافت استرومای اطراف احاطه شده است اما بررسی‌های میکروسکوپی روشن می‌سازد که استئال‌های ظریف خرچنگ‌شکلی از تومور بدخیم، حاشیه تومور را سوراخ کرده و به ساختارهای اطراف ارتشاح یافته است. این نحوه رشد ارتشاحی، الزامی ایجاد می‌کند که هنگام جراحی اکسیزاسیون تومور بدخیم، حاشیه عریضی از بافت نرمال اطراف را هم برداریم. پاتولوژیست‌ها رفت حاشیه‌های برداشته شده را بررسی می‌کنند تا اطمینان یابند که که عاری از سلول‌های سرطانی هستند (حاشیه پاک).



شکل ۱۱-۶ کبدی که سرطان متاستاتیک به صورت برآمدگی سطح آن را پوشانده است.

سرطان‌های ریه در حفرات جنبی رخ دهد. این روش انتشار به ویژه مشخصه سرطان‌های تخمدان است، که اغلب به گونه‌ای گسترده سطوح صفاقی را می‌پوشانند. این کاشت‌ها ممکن است همه سطوح صفاقی را به معنای واقعی کلمه لعاب دهند اما با این وجود بافت‌های زیرین اندام‌های زیرین تهاجم قرار ندهند. این نمونه‌ای است از توانایی کاشته شدن مجدد در جای دیگر که به نظر می‌رسد مجزا از ظرفیت تهاجم باشد. نئوپلاسم‌های دستگاه عصبی مرکزی، از قبیل مدولوبلاستوم یا اپاندیموم، ممکن است به بطنهای مغزی نفوذ کرده و توسط مایع مغزی - نخاعی حمل شوند تا بر روی سطوح مننژی، خواه در درون مغز و خواه در نخاع، مجدداً کاشته شوند.

**گسترش لنفاوی بیشتر تیپیک کارسینوم است، در حالی که روش خونی توسط سارکوم‌ها ترجیح داده می‌شود.** با این حال، ارتباطات متعدد متقابلی میان دستگاه‌های لنفاوی و رگی وجود دارند و از این رو همه اشکال سرطان ممکن است از طریق یکی از این دو دستگاه یا هر دو منتشر شوند. طرح درگیری گره لنفی عمدتاً به محل نئوپلاسم اولیه و مسیرهای لنفاوی طبیعی زهکشی آن محل بستگی دارد. بدین ترتیب، کارسینوم‌های ریه که از گذرگاه‌های تنفسی برمی‌خیزند نخست به گره‌های لنفی منطقه‌ای برونشی و سپس به گره‌های تراکئوبرونشیال و ناف ریه متاستاز می‌دهند. کارسینوم پستان معمولاً از یک‌چهارم فوقانی خارجی منشأ گرفته و ابتدا به گره‌های زیربغل<sup>۱</sup> گسترش می‌یابد. ضایعات و دیال پستان ممکن است از طریق جدار قفسه سینه به گره‌هایی که در امتداد شریان پستانی داخلی قرار دارند زهکشی شوند. بنابراین، در هر دو مورد گره‌های فوق و تحت ترقوه‌ای ممکن است توسط تومور کاشته شوند. در برخی موارد به نظر می‌رسد که سلول‌های سرطانی از مجاری لنفاوی موجود در درون گره‌هایی که در مجاورت بلافاصل آنها قرار دارند، گذشته و در گره‌های لنفی بعدی به دام افتاده، متاستازهایی موسوم به "متاستازهای پرشی" ایجاد می‌نمایند. درواقع، این سلول‌ها ممکن است از همه این گره‌های لنفی گذشته و در نهایت از طریق مجرای توراسیک به بخش عروقی برسند.

یک «غده لنفی پیش‌تاز<sup>۲</sup>» اولین غده لنفی منطقه‌ای است که جریان لنف تومور اولیه را دریافت می‌کند. این محل را می‌توان با تزریق رنگ آبی یا عوامل نشان‌دار، مشخص نمود. نمونه‌برداری از غدد لنفی پیش‌تاز امکان تعیین گسترش تومور را فراهم می‌آورد و برای برنامه‌ریزی درمان به کار می‌رود. باید خاطرنشان کرد که هرچند بزرگ شدن گره‌های موجود

عموماً، نئوپلاسم اولیه هر چه آناپلاستیک‌تر و بزرگ‌تر باشد، احتمال گسترش متاستاتیک بیشتر است. با این حال، استثناءهای فراوانی وجود دارند. مثلاً، سرطان‌های فوق‌العاده کوچکی شناخته شده‌اند که متاستاز می‌دهند، و برعکس، برخی ضایعات بزرگ بدقیافه ممکن است گسترش نیافته باشند. اگر چه همه تومورهای بدخیم می‌توانند متاستاز دهند اما امکان وقوع متاستاز در برخی، پایین است. به عنوان مثال، سرطان سلول پایه‌ای (BCC) پوست و اغلب تومورهای اولیه CNS، تهاجم موضعی بالایی دارند اما به ندرت متاستاز می‌دهند. در نتیجه مشهود است که گاهی ویژگی‌های تهاجم موضعی و متاستاز، قابل تفکیک‌اند.

تومورهای خاصی به نام لنفوم‌ها و لوکمی‌ها (گاهی سرطان‌های خونی هم به آنها می‌گویند)، از سلول‌های خون‌سازی مشتق می‌شوند که در حالت عادی نیز توانایی ورود به خون و سفر به مناطق دور دست را دارند، در نتیجه بجز برخی استثناها لنفوم‌ها و لوکمی‌ها هنگام تشخیص منتشراند و همیشه بدخیم در نظر گرفته می‌شوند.

**نئوپلاسم‌های بدخیم از طریق یکی از این سه مسیر منتشر می‌شوند:** (۱) کاشته شدن در درون حفرات بدن، (۲) گسترش لنفاوی، یا (۳) گسترش خونی. هرچند کاشت مستقیم سلول‌های توموری (آن‌گونه که، مثلاً، بر روی وسایل جراحی یا دستکش‌های جراح وجود دارد) از لحاظ نظری ممکن است رخ دهد، اما خوشبختانه این امر در طب بالینی فوق‌العاده نادر بوده و در هر صورت یک روش مصنوعی انتشار است. کاشته شدن<sup>۱</sup> سرطان‌ها هنگامی رخ می‌دهد که نئوپلاسم‌ها یک حفره طبیعی بدن را مورد تهاجم قرار دهند. کارسینوم کولون ممکن است به جدار روده نفوذ کرده و در محل‌های دوردست موجود در حفره صفاقی مجدداً کاشته شود. توالی مشابهی ممکن است به همراه

1- seeding

2- axillary

3- sentinel lymph node

یکی از بخش‌های آتی مورد بحث قرار می‌گیرد. بنابراین ویژگی‌های متعدد تومورها (شکل ۱۲-۶) معمولاً اجازه تمایز نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم را می‌دهد.

## خلاصه

### مشخصات تومورهای خوش خیم و بدخیم

- تومورهای خوش خیم و بدخیم را می‌توان براساس درجه تمایز، سرعت رشد، تهاجم موضعی و انتشار دوردست افتراق داد.
- تومورهای خوش خیم مشابه بافت منشأ گیرنده بوده و به خوبی تمایز یافته‌اند. تومورهای بدخیم به‌طور مختصر یا کامل نامتمایز هستند (آناپلاستیک).
- تومورهای خوش خیم رشد آهسته‌ای دارند در حالی که تومورهای بدخیم به‌طور کلی از رشد سریع‌تری برخوردارند.
- تومورهای خوش خیم به خوبی محدود شده و دارای کپسول هستند؛ تومورهای بدخیم محدود نشده‌اند و به بافت‌های طبیعی اطراف تهاجم دست‌اندازی کرده‌اند.
- تومورهای خوش خیم در محل لوکالیزه هستند در حالی که تومورهای بدخیم تهاجم موضعی داشته و به نواحی دوردست متاستاز داده‌اند.

### همه‌گیری‌شناسی

همه‌گیری‌شناسی سرطان کمک چشمگیری به آگاهی از خاستگاه سرطان مثلاً، این مفهوم امروزه کاملاً جا افتاده که کشیدن سیگار ارتباط علی و معلولی با سرطان ریه دارد عمدتاً از بررسی‌های همه‌گیرشناختی منشأ گرفت. مقایسه میزان بروز سرطان کولون و طرح‌های غذایی در جهان غرب و آفریقا به درک این مطلب منجر شد که چربی موجود در رژیم غذایی و محتوای فیبری آن نقش مهمی در ایجاد این سرطان دارند. بدین ترتیب، می‌توان از طریق بررسی‌های همه‌گیری شناختی که عوامل ویژه مؤثر محیطی، نژادی (احتمالاً ارثی) و فرهنگی را به بروز نئوپلاسم‌های خاص ربط می‌دهند بینش عمده‌ای درباره علل سرطان به دست آورد. به علاوه، برخی بیماری‌ها که با افزایش خطر پیدایش سرطان همراه می‌باشند (اختلالات پیش

در مجاورت یک نئوپلاسم اولیه باید قویاً شک به گسترش متاستاتیک را برانگیزد، اما همیشه به معنای درگیری سرطانی نمی‌باشد. فرآورده‌های نکروتیک نئوپلاسم و آنتی‌ژن‌های توموری اغلب تغییراتی واکنشی، از قبیل بزرگی و هیپرپلازی فولیکول‌ها (لنفادنیت)<sup>۱</sup> و تکثیر ماکروفاژهای موجود در سینوس‌های زیرکپسولی (هیستوسیتوز سینوسی)، در این گره‌ها ایجاد می‌کنند. در نتیجه تأیید وجود تومور در گره‌های لنفی بزرگ شده توسط روش‌های هیستوپاتولوژیک الزامی است.

گسترش خونی<sup>۲</sup> مسیر ارجح برای سارکوم‌هاست، اما کارسینوم‌ها به هیچ وجه ابایی از به کارگیری آن ندارند. همان‌گونه که می‌توان انتظار داشت، سرخرگ‌ها نسبت به سیاهرگ‌ها با سهولت کمتری قابل نفوذ هستند. در تهاجم سیاهرگی، سلول‌های حمل شده توسط خون، از جریان درناژ سیاهرگی محل نئوپلاسم پیروی می‌کنند. و اغلب سلول‌های توموری در اولین بستر مویرگی‌ای که با آن مواجهه می‌شوند، به دام می‌افتند. قابل فهم است که کبد و ریه‌ها محل‌های ثانویه‌ای باشند که بایست‌ترین فراوانی در این‌گونه انتشار خونی درگیر می‌شوند چرا که همه زهکشی منطقه باب به کبد جریان می‌یابد و همه خون اجوفی<sup>۳</sup> به ریه‌ها جاری می‌شود. سرطان‌های برخاسته از محل‌هایی که در مجاورت نزدیک با ستون مهره‌ها قرار دارند اغلب از طریق شبکه اطراف مهره‌ای<sup>۴</sup> آمبولیزه می‌شوند؛ این مسیر احتمالاً در متاستازهای فراوان مهره‌ای کارسینوم‌های تیروئید و پروستات دخیل می‌باشد.

برخی کارسینوم‌ها گرایش به رشد در درون سیاهرگ‌ها دارند. کارسینوم سلول کلیوی اغلب سیاهرگ کلیوی را مورد تهاجم قرار می‌دهد تا به گونه‌ای مارمانند در امتداد بزرگ سیاهرگ زیرین به طرف بالا رشد کرده و گاهی به سمت راست قلب برسد. کارسینوم‌های سلول کبدی اغلب به ریشه‌های کوچک کبدی و باب نفوذ می‌کنند تا در درون آنها به درون مجاری سیاهرگی اصلی رشد نمایند. قابل ملاحظه است که این‌گونه رشد درون سیاهرگی ممکن است با انتشار گسترده همراه نباشد.

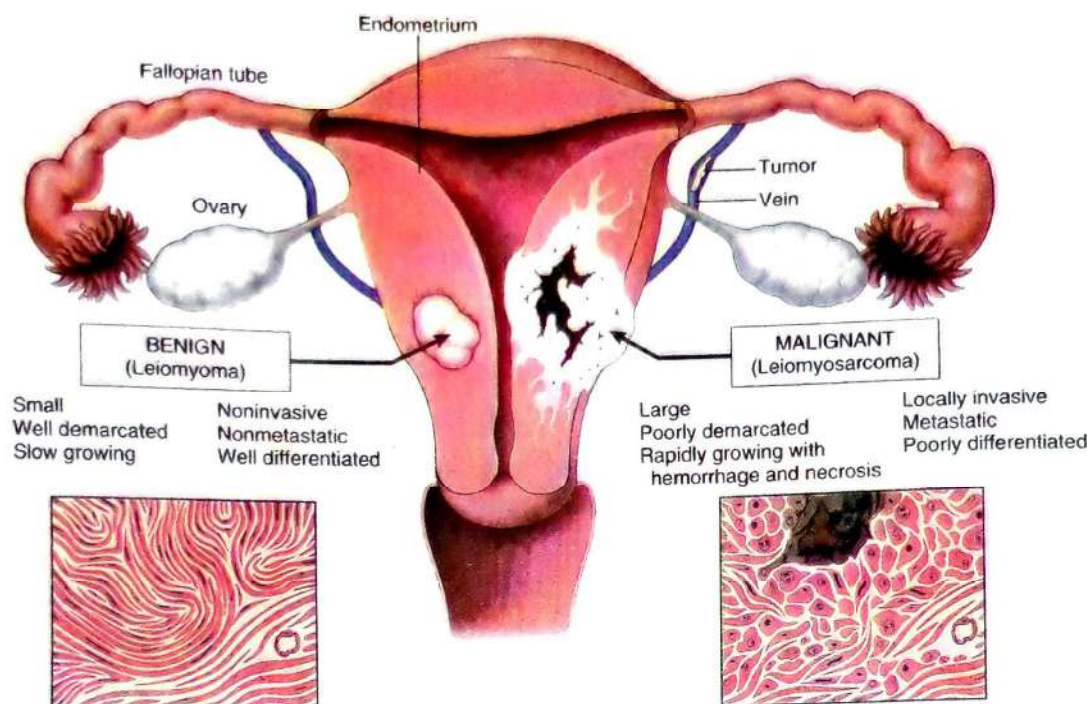
مشاهدات بسیاری حاکی از آن است که صرف تمرکز آناتومیک نئوپلاسم و مسیرهای طبیعی زهکشی (درناژ) سیاهرگی، توزیع عمومی متاستازها را به طور کامل توجیه نمی‌نمایند. مثلاً کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان گسترش می‌یابد. کارسینوم‌های برونکوزنیک معمولاً غدد فوق کلیوی و مغز را درگیر می‌کنند و نوروبلاستوم‌ها به کبد و استخوان‌ها گسترش می‌یابند. برعکس، ماهیچه‌های اسکلتی به ندرت محل ته‌نشست‌های ثانویه می‌باشند. اساس احتمالی این‌گونه هدایت اختصاصی برای بافت سلول‌های توموری در

1- lymphadenitis

2- hematogenous

3- caval

4- paravertebral plexus



شکل ۱۲-۶ مقایسه یک تومور خوش خیم میومتر (لیومیوم) با یک تومور بدخیم با خاستگاه مشابه (لیومیوسارکوم).

طی چندین دهه میزان مرگ ناشی از بسیاری از سرطان‌ها تغییر کرده است. از ۱۹۹۵، میزان بروز سرطان در مردان و زنان نسبتاً ثابت بوده است اما میزان مرگ در اثر سرطان در مردان حدود ۲۰٪ و در زنان حدود ۱۰٪ کاهش یافته است. ۸۰٪ کاهش مرگ در اثر سرطان در مردان، به علت کاهش مرگ در سرطان ریه، پروستات و کولون است و در خصوص زنان، ۶۰٪ کاهش به علت کاهش مرگ در سرطان پستان و کولورکتال است. کاهش مصرف تنباکو، عامل کاهش مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان‌های ریه است، در حالی که بهبود فرآیندهای تشخیص و درمان، عامل کاهش مرگ‌ومیر سرطان‌های کولورکتال، پستان (زنان) و پروستات است.

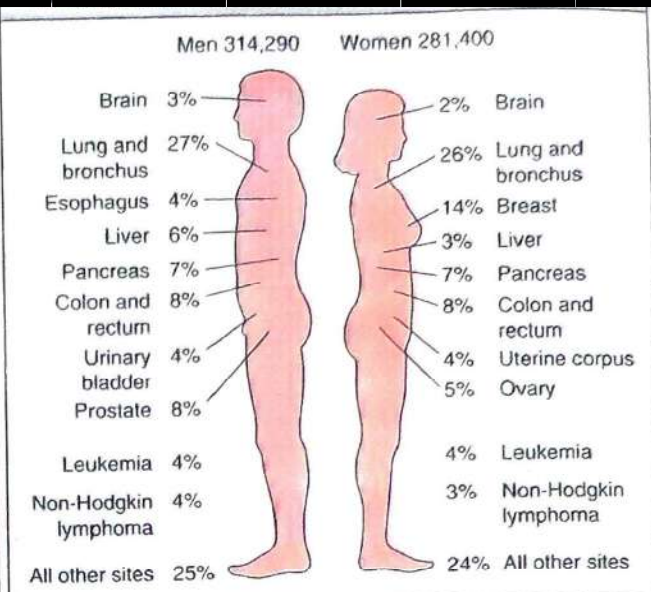
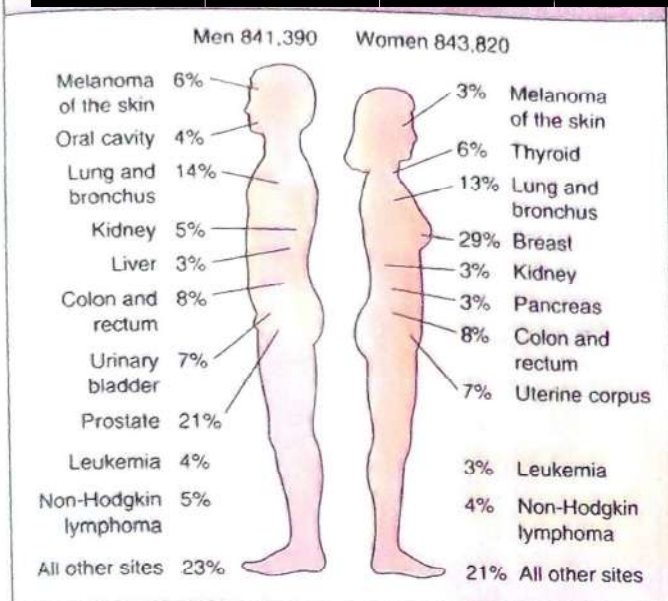
همچنین در ایالات متحده، طی نیم قرن گذشته، شدیدی در میزان مرگ ناشی از سرطان سرویکس و معده رخ داده است. کاهش سرطان سرویکس به طور مستقیم، با استفاده گسترده تست اسمیر پاپانیکولا (PAP) ارتباط دارد. ممکن است طی سال‌های آتی با گسترش واکسن پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) این سرطان به طور کلی ریشه‌کن شود. علت کاهش مرگ ناشی از سرطان معده، نامشخص است؛ ممکن است ناشی از کاهش مواجهه با کارسینوژن‌های غذایی نامعلوم باشد.

نئوپلاستیک) نیز سرنخهایی درباره بیماری‌زایی سرطان در اختیار ما قرار می‌دهند. در بحث زیر نخست میزان کلی بروز سرطان را به طور خلاصه بیان خواهیم کرد تا بینشی درباره اهمیت مسئله سرطان به دست آوریم و سپس برخی عوامل مرتبط با بیمار و محیط را که بر استعداد ابتلا به سرطان مؤثر می‌باشند، مرور می‌کنیم.

### میزان بروز سرطان

در سال ۲۰۱۲، WHO اعلام کرد که در حدود ۱۴/۱ میلیون سرطان جدید در این سال رخ داده است و منجر به ۸/۲ میلیون مرگ شده است (در حدود ۲۲۵۰۰ مرگ در هر روز). به علاوه از آنجایی که جمعیت در حال افزایش است، با توجه به میزان مرگ و میر فعلی، WHO پیش‌بینی کرده است که در سال ۲۰۳۵، تعداد موارد سرطان به ۲۴ میلیون و تعداد موارد مرگ و میر به ۱۴/۶ میلیون نفر برسد. می‌توان براساس اطلاعات بروز و مرگ‌ومیر ملی<sup>۱</sup>، در خصوص احتمال ایجاد یک نوع خاص از سرطان، آینده‌نگری کرد. در ایالات متحده، تخمین رده می‌شود که در سال ۲۰۱۶، حدود ۱/۶ میلیون موارد جدید سرطان و ۵۹۵،۰۰۰ مرگ در اثر سرطان به وقوع بپیوندد. اطلاعاتی درباره شیوع شایع‌ترین انواع سرطان، به همراه اطلاعاتی از کشنده‌ترین آنها، در شکل ۱۳-۶ آمده است.

۱- مقصود ایالات متحده است - مترجم.



شکل ۱۳-۶ میزان بروز و میزان مرگ و میر سرطان بر حسب محل و جنسیت. در ایالات متحده به استثنای BCC پوست و کارسینوم های insitu (بجز مثانه).

## عوامل جغرافیایی و محیطی

به نظر می رسد که مواجهات محیطی، عامل خطر اصلی در بسیار سرطان های رایج هستند و این امر به ما می گوید که درصد بالایی از سرطان ها قابل پیشگیری است. آنچه که این مقادیر را تأیید می کند، تفاوت های جغرافیایی است که در میزان مرگ ناشی از اشکال اختصاصی سرطان وجود دارد. به عنوان مثال، میزان مرگ و میر سرطان پستان در ایالات متحده و اروپا، تقریباً ۴ تا ۵ برابر بیشتر از ژاپن است. برعکس، میزان مرگ ناشی از کارسینوم معده، هم در زنان و هم در مردان، در ژاپن حدوداً هفت برابر ایالات متحده است. کارسینوم سلول کبدی در ایالات متحده نسبتاً ناشایع بوده اما در میان بسیاری از جمعیت های بومی آفریقایی سرطان کشنده شماره یک است. تقریباً همه شواهد حاکی از آن است که خاستگاه این تفاوت های جغرافیایی بیشتر محیطی است تا ژنتیکی. مثلاً، میزان مرگ و میر ناشی از برخی اشکال سرطان در نیسئی ها (نسل دوم ژاپنی های ساکن ایالات متحده) حدفاصل بین اهالی ژاپن و آمریکایی های اصیلی است که از چندین نسل قبل در ایالات متحده زندگی می کرده اند. این دو میزان با گذشت هر نسل به هم نزدیکتر می شوند.

سرطان زاهای محیطی هیچ گونه کمبودی ندارند. اینها در محیط اطراف، در محل کار، در غذا و در عادات شخصی نهفته می باشند. این مواد ممکن است به اندازه نور آفتاب جهان شمول بوده، به ویژه در محیط های شهری یافت شده (مثلاً مانند

آزبست)، یا محدود به یک حرفه خاص باشند (جدول ۲-۶). مهم ترین مواجهات محیطی مرتبط با سرطان عبارتند از:

- رژیم غذایی. تصور می شود که برخی فرم های رژیم غذایی، اثرات زمینه ساز دارند. فراتر از این، چاقی که در حال حاضر در ایالات متحده اپیدمی است، با خطر نسبتاً افزایش یافته ایجاد انواع مختلفی از سرطان ها همراهی دارد.
- استعمال دخانیات، خصوص سیگار در سرطان دهان، حلق، خنجره، مری، پانکراس، مثانه و بیشتر از همه ریه، مؤثر دانسته شده است. ۹۰٪ مرگ های سرطان ریه با استعمال دخانیات مرتبط است.
- مصرف الکل. سوء مصرف الکل، یک عامل خطر مستقل برای سرطان های اروفا رنکس، خنجره، مری و کبد (به علت سیروز الکلی) است. به علاوه مصرف هم زمان تنباکو و الکل، به صورت سنرژیک سبب افزایش خطر ایجاد سرطان های مجرای تنفسی و گوارشی فوقانی می شود.
- سابقه تولیدمثلی. شواهد قوی ای وجود دارد که مصرف طولانی مدت استروژن (خصوصاً در صورتی که همراه با پروژسترون نباشد) میزان خطر ایجاد سرطان اندومتر و پستان را افزایش می دهد (هر دو مورد، بافت هایی اند که به استروژن پاسخ می دهند).
- عوامل عفونی. تخمین زده می شود که عوامل عفونی، عامل حدود ۱۵٪ سرطان ها در سراسر جهان اند.

عوامل یا گروه‌هایی از عوامل	محل از سرطان در انسان که شواهد معقولی برای آن وجود دارد	وقوع یا مصرف معمول
آرسنیک و ترکیبات آن	ریه، پوست	فرآورده جنبی گداختن فلزات. جزئی از آلیاژها، وسایل الکتریکی و نیمه‌رسانا، داروها و آفت‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و محلول‌های ضد عفونی حیوانی
آزبست [پنبه نسوز]	ریه، مری، معده و کولون؛ مزوتلیوم	به علت مقاومت در برابر آتش، گرما و اصطکاک، سابقاً جهت مصارف بسیاری مورد استفاده قرار می‌گرفت؛ هنوز در ساختمان‌های موجود و نیز البسه ضد آتش، مواد مالشی (یعنی لنت ترمز)، کاغذهای زیرفرشی و پوشاننده بام، و کاشی‌های کف خانه دیده می‌شود.
بنزن	لوکمی میلوئید حاد	جزء اصلی نفت سبک. هر چند از مصرف آن به عنوان حلال ممانعت به عمل می‌آید، اما کاربردهای بسیاری در چاپ و لیتوگرافی، رنگ، لاستیک، خشک‌شویی، چسب‌ها و روکش‌ها و مواد شوینده وجود دارند. سابقاً به‌طور گسترده‌ای به عنوان حلال و بخور. ضد عفونی به کار می‌رفت.
برلیوم و ترکیبات آن	ریه	سوخت موشک و وسایل نقلیه فضایی. ماده سخت‌کننده برای آلیاژهای فلزی سبک وزن، به ویژه در کاربردهای هوایی - فضایی و راکتورهای هسته‌ای.
کادمیوم و ترکیبات آن	پروستات	مصارف شامل رنگدانه‌ها و فسفرهای زرد. در سیم لحیم یافت می‌شود. مورد استفاده در باتری‌ها و به عنوان آلیاژ و در ورقه‌ها و روکش‌های فلزی.
ترکیبات کروم	ریه	جزئی از آلیاژهای فلزی، رنگ‌ها، رنگدانه‌ها و مواد نگاهدارنده
ترکیبات نیکل	ریه و اروکارنکس	ورقه نیکلی. جزئی از آلیاژهای آهن، سرامیک‌ها و باتری‌ها. فرآورده جنبی جوشکاری فولاد ضدزنگ با قوس الکتریکی
رادون و فرآورده‌های واپاشی (decay) آن	ریه	در اثر واپاشی کانی‌های حاوی اورانیوم. می‌تواند خطری جدی در معادن سنگ و معادن زیرزمینی باشد
کلرید وینیل	آنژیوسارکوم کبدی	ماده سردکننده. مونومر برای پلی‌مرهای وینیل. چسب برای پلاستیک‌ها. سابقاً آئروسول «بی اثر» مولد فشار در محفظه‌ای پرفشار بود.

## سن و سرطان

کودکی، به ویژه رتینوبلاستوم و تومور ویلمز، بینش‌های بدیعی درباره بیماری‌زایی تغییر شکل بدخیم فراهم ساخته است.

### شرایط زمینه‌ساز اکتسابی

اختلالات مرتبط با التهاب مزمن، نقص‌های ایمنی و ضایعات پیش سرطانی یا پیش‌درآمد (precursor)، از جمله شرایط اکتسابی‌ای هستند که زمینه‌ساز سرطان می‌باشند. بسیاری از شرایط التهابی مزمن، بستری مهیا برتای ایجاد تومورهای بدخیم‌اند (جدول ۶-۳). اغلب تومورهای بر آمده از بستر التهاب مزمن، کارسینوم‌اند اما می‌توانند مزوتلیوما و انواع مختلف لنفوم نیز باشند. اما به‌طور متضاد، شرایط نقص ایمنی، عمدتاً زمینه‌ساز سرطان‌های القا شده به وسیله ویروس می‌باشند، از جمله: انواع خاصی از لنفوم، کارسینوم و برخی خال‌های تکثیری شبه سازکوم.

ضایعات پیش‌درآمد در مناطقی که اختلال در تمایز

عموماً، فراوانی سرطان با گذشت عمر افزایش می‌یابد. بیشتر مرگ‌ومیر ناشی از سرطان بین سنین ۵۵ و ۷۵ سالگی رخ می‌دهد و سپس، همراه با مبنای جمعیتی، بعد از ۷۵ سالگی کاهش می‌یابد. میزان بروز فزاینده با گذشت سن را می‌توان با تجمع جهش‌های پیکره‌ای مرتبط با ظهور نتوپلاسم‌های بدخیم (که بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد) توجیه کرد. کاهش کفایت ایمنی که با سالیخوردگی همراه است نیز ممکن است یکی از عوامل باشد.

اگرچه سرطان‌ها بیشتر در بزرگسالان رخ می‌دهند، اما عامل حدود ۱۰٪ از همه موارد مرگ در میان کودکان زیر ۱۵ سال نیز می‌باشند (فصل ۷). سرطان‌های کشنده عمده در کودکان عبارتند از: لوسمی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی، لنفوم‌ها، سارکوم‌های بافت نرم و سارکوم‌های استخوان. همان‌گونه که بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد، بررسی چندین تومور دوران

شرایط پاتولوژیک	نئوپلاسم(های) مرتبط	عامل سبب‌شناختی
آزبستوز، سیلیکوز	مزوتلیوما، کارسینوم ریه	فیبرهای آزبست، ذرات سیلیکا
بیعاری التهابی روده	کارسینوم کولورکتال	
اسکلروز لیکن	کارسینوم سلول سنگفرشی وولو (vulve)	
پانکراتیت	کارسینوم پانکراس	الکلی بودن، جهش‌های رده زایا (مانند ژن تریپسینوژن)
کوله‌سیستیت مزمن	سرطان کیسه صفرا	اسیدهای صفراوی، باکتری‌ها، سنگ‌های صفراوی
ریفلاکس مری، مری بارت	کارسینوم مری	اسید معده
سندرم شوگرن، تیروئیدیت هاشیموتو	لنفوم MALT	
اپیستورکیس، کلانژیت	کلانژیوکارسینوم، کارسینوم کولون	کرم پهن کید ( <i>opisthrrhis viverrini</i> )
گاستریت / زخم	آدنوکارسینوم معده، لنفوم، MALT	هلیکوباکتر پیلوری
هپاتیت	کارسینوم سلول کبدی	ویروس هپاتیت B و/یا C
استئومیلیت	کارسینوم سلول‌های درناژکننده	عفونت باکتریایی
سرویسیت مزمن	کارسینوم سرویکس	پاپیلوما ویروس انسانی
سیستیت مزمن	کارسینوم مثانه	شیزتوزومیازیس

تومورهای خوش‌خیم پیش‌سرطانی هستند؟» عموماً پاسخ منفی است، اما قطعاً استثناءهایی وجود دارند، و شاید بهتر باشد که بگوییم هر نوع تومور خوش‌خیم با میزان خاصی از خطر، از زیاد تا عملاً هیچ، مرتبط می‌باشد. مثلاً، آدنوم‌های کولون ضمن بزرگ‌شدن در ۵۰٪ از موارد دستخوش تغییر شکل بدخیم می‌شوند؛ برعکس، تغییر بدخیم در لیومیوم‌های رحم فوق‌العاده نادر است.

#### ارتباط بین عوامل ژنتیکی و محیطی

در برخی خانواده‌ها به سبب جهش‌های رده زایا که عملکرد ژن‌های مهارکننده سرطان (ژن‌های سرکوبگر تومور) را مختل می‌کند، سرطان نوعی خصیصه ارثی است. اما حدود ۹۵٪ سرطان‌ها در ایالات متحده، تک‌گیر هستند، در مورد این سرطان‌ها، اثر وراثت چیست؟

در حالی که شواهد بیانگر این مطلب هستند که سرطان‌های تک‌گیر به میزان زیادی به عوامل محیطی و اکتسابی منتسب هستند، نبود سابقه خانوادگی، ردکننده وجود یک جزء وراثتی نیست. عوامل ژنتیکی ممکن است میزان خطر سرطان‌های القا شده توسط محیط را تغییر دهند. در واقع، افتراق میزان اثرگذاری هر کدام از عوامل ژنتیکی و محیطی دشوار است، چرا که این عوامل معمولاً با هم اثر می‌گذارند. هنگامی که ایجاد یک تومور تحت اثر همکاری‌های کوچک از ژن‌های متعدد باشد، این اثرات متقابل بسیار پیچیده می‌شوند. به‌علاوه، عوامل ژنتیکی می‌توانند میزان خطر بروز سرطان‌های تحت اثر محیط را هم

آبی‌تلیوم وجود دارد، قرار دارند و با خطر افزایش یافته کارسینوم همراه‌اند. ممکن است که ثانویه به اختلالات هورمونی یا التهاب مزمن و یا به صورت خودبه‌خودی ایجاد شوند. آنالیزهای مولکولی نشان داده است که ضایعات پیش‌سرطانی اغلب برخی از ضایعات ژنتیکی‌ای که در سرطان‌های مرتبط با آنها یافت می‌شود را دارند. با این حال پیشرفت به سرطان حتمی نیست و مهم است که این ضایعات را شناسایی کنیم، چرا که برداشتن آنها، خطر سرطان را پایین می‌آورد بسیار ضایعات پیش‌درآمد مختلف توصیف شده است، شایع‌ترین آنها عبارتند از:

- متاپلازی و دیسپلازی سنگفرشی مخاط برونش که در افراد سیگاری دیده می‌شود و فاکتور خطری برای سرطان ریه می‌باشد (فصل ۱۳).
- هایپرپلازی و دیسپلازی آندومتر که در زنانی که تحت تحریک مهار نشده با استروژن قرار می‌گیرند دیده می‌شود و عامل خطری برای ابتلا به سرطان آندومتر است (فصل ۱۹).
- لکوپلاکی دهان، ولو یا آلت تناسلی مذکر که می‌تواند به سوی کارسینوم سلول سنگفرشی پیشروی کند (فصل‌های ۱۵، ۱۸ و ۱۹).
- آدنوم ویلوس کولون که با خطر بالای تبدیل به کارسینوم کولورکتال همراه است.

در این زمینه می‌توان پرسید که «خطر بروز تغییر بدخیم در یک نئوپلاسم خوش‌خیم چقدر است؟» یا، به بیان دیگر، «آیا

تغییر دهند. مثال‌های این قضیه، معمولاً شامل تنوع‌های ژنتیکی در آنزیم‌ها (مثلاً اجزای سیستم سیتوکروم p-450 می‌باشد، که این آنزیم‌ها مواد پروتوانکوژن (پیش‌سرطانزا) را متابولیزه کرده، و به موادی انکوژن (سرطانزا) تبدیل می‌کنند.

از طرف دیگر عوامل محیطی می‌توانند میزان خطر ابتلا به سرطان را حتی در افرادی که ژن‌های سرطانی مشخص را به ارث برده‌اند تحت تأثیر قرار دهند. به عنوان مثال خطر سرطان سینه در زنان بعد از ۱۹۴۰ که ژن‌های جهش یافته ژن‌های سرکوبگر تومور *BRCA1* یا *BRCA2* را به ارث برده‌اند، تقریباً سه برابر زنان با ژن‌های مشابهی است که قبل از سال ۱۹۴۰ بوده‌اند؛ احتمالاً به دلیل تغییر رفتار تولیدمثلی یا افزایش چاقی در سال‌های اخیر.

## خلاصه

### همه‌گیرشناسی سرطان

- بروز سرطان با سن، نژاد، عوامل جغرافیایی تغییر می‌کند. سرطان‌ها در دو انتهای زندگی شایع‌ترند. تنوع جغرافیایی حاصل تماس‌های محیطی گوناگون است.
- اغلب سرطان‌ها تک‌گیرند اما برخی از آنها خانوادگی می‌باشند. استعداد ابتلا به سرطان ممکن است اتوزوم غالب یا مغلوب باشد. مورد اول معمولاً به دنبال به ارث رسیدن جهش ژن‌های سرکوب‌کننده تومور است و مورد دوم با نقایص ساختاری ترمیم DNA همراه است.
- سرطان‌های خانوادگی معمولاً دوطرفه و نسبت به سرطان‌های تک‌گیر در سنین پایین‌تری ظاهر می‌گردند.
- برخی بیماری‌های اکتسابی که اختلالات پیش‌نئوپلاستیک نامیده می‌شوند با افزایش خطر ابتلا به سرطان همراهند.

### ژن‌های سرطان

می‌توان به حق ادعا کرد که تکثیر آثار نوشته‌شده درباره اساس مولکولی سرطان آهنگی فراتر از رشد حتی بدخیم‌ترین تومورها یافته است؛ بنابراین، قابل درک است که گم‌شدن در این جنگل روبه رشد اطلاعات آسان باشد. اما مشخص شده است که سرطان بیماری‌ای است که به علت جهش‌هایی در زیر مجموعه‌ای متشکل از ۲۰ هزار ژن انسانی رخ می‌دهد. به منظور

آسان‌سازی، ما به این ژن‌ها، "ژن‌های سرطان" می‌گوییم. در تغییرات ژنتیکی سرطان‌ها، این ژن‌ها دچار جهش می‌شوند و احتمالاً تغییرات این ژن‌ها است که باعث بروز رفتار بدخیم سلول‌های سرطانی می‌شود. جهش‌های مسبب ایجاد ژن‌های سرطان، ممکن است به صورت اکتسابی و تحت تأثیر عوامل محیطی نظیر مواد شیمیایی، رادیاسیون و ویروس‌ها یا به صورت خود به خودی و یا به صورت وراثتی ایجاد شوند. اگر چنین جهش‌هایی منجر به سرطان‌زایی شود می‌توان پیش‌بینی کرد که هر سلول در هر تومور، جهش‌های مشترکی با سلول اولیه (که دچار ترانس فورم شده است) دارد. با تجزیه و تحلیل‌های صورت گرفته به وسیله توالی‌یابی ژنی بر روی تمام تومورها، مشخص شده است که این پیش‌بینی درست است و این امر حمایت محکمی بر این مدعاست که سرطان اساساً یک بیماری ژنتیکی است.

سدها ژن سرطان وجود دارد و موارد جدیدی کماکان در حال کشف است. نه تنها شمار این ژن‌ها بسیار است بلکه اکثر آن‌ها نام‌هایی دارند که مخفف‌های سخت تلفظی‌اند که به خاطر سپردن آنها دشوار است. یک راه برای ساده‌سازی این پیچیدگی این است که بدانیم این ژن‌ها به چهار کلاس عملکردی تقسیم می‌شوند:

- انکوژن‌ها ژن‌هایی هستند که هنگامی که در سلول‌ها بیان می‌شوند فنوتیپ تغییر شکل یافته‌ای را القا می‌کنند. یکی از کشف‌های بزرگی که در زمینه سرطان انجام شده است رسیدن به این مفهوم بود که بسیاری از انکوژن‌ها نوع جهش یافته یا بیش از حد بیان شده ژن‌های سلولی طبیعی هستند که پروتوانکوژن خوانده می‌شوند. بیشتر انکوژن‌های شناخته شده فاکتورهای رونویسی، دخیل در مسیرهای پیام‌رسانی رشد یا پروتئین‌های دخیل در بقای سلول را کد می‌کنند. این انکوژن‌ها غالب در نظر گرفته می‌شوند، چرا که جهش یک آلل منفرد برای تولید اثر برونکوژنی کافی است.
- ژن‌های سرکوب‌کننده تومور ژن‌هایی هستند که به طور طبیعی از رشد کنترل نشده جلوگیری می‌کنند و هنگامی که جهش پیدا می‌کنند یا سلول آنها را از دست می‌دهد باعث بروز فنوتیپ تغییر شکل یافته می‌شوند. معمولاً می‌بایست هر دو آلل طبیعی ژن سرکوب‌کننده تومور آسیب ببینند تا تغییر شکل رخ دهد. ژن‌های سرکوب‌کننده تومور به دو دسته کلی "حاکمان" و "نگهبانان" تقسیم می‌شوند. "حاکمان" به عنوان ترمزهای مهم تکثیر سلولی عمل می‌کنند. ژن‌های "نگهبان" مسئول حس کردن آسیب ژنومی هستند. برخی از این ژن‌ها نوعی "پاسخ کنترل آسیب" پیچیده را آغاز و هماهنگ می‌کنند. این پاسخ سبب توقف

جدول ۴-۶ استعداد ارثی به سرطان

ژن (ها)	استعداد ارثی
<b>سندرم های اتوزوم غالب</b>	
RB	رتینوبلاستوم
TP53	سندرم لی - فرامنی (تومورهای گوناگون)
CDKN2A	ملانوم
APC	سرطان کولون / پلیپوز آدنوماتوز
<b>خانوادگی</b>	
NF1, NF2	نوروفیبروماتوز ۱ و ۲
BRCA1, BRCA2	تومورهای پستان و تخمدان
MEN1, RET	نئوپلازی های متعدد ۱ و ۲
MSH2, MLH1, MSH6	سندرم های کولون غیر پولیپی ارثی
PTCH1	سندرم کارسینوم سلول قاعده ای خالی (Nevoid)
<b>سندرم های اتوزوم مغلوب ترمیم ناقص DNA</b>	
ژن های گوناگون دخیل در ترمیم برداشت نوکلئوتید	گزردرما پیگمنتوزوم
ATM	آتاکسی - تلانژکتازی
BLM	سندرم بلوم
ژن های گوناگون دخیل در ترمیم اتصالات متقاطع DNA	آنمی فانکونی

سلول های درگیر مزیت های انتخابی می دهد (احتمالاً به وسیله مشارکت در یک یا چند شاه علامت سرطان).

### جهش های مسافر و راننده

در بخش های پیش رو، به طور مختصر به انواعی از جهش ها خواهیم پرداخت که به طور شایع در سرطان ها یافت می شود. پیش از آن بایستی به مفهوم مهم جهش های مسافر و راننده بپردازیم. جهش های راننده جهش هایی اند که عملکرد ژن های سرطان را تغییر می دهند و بنابراین به طور مستقیم در ایجاد یا پیشرفت سرطان نقش ایفا می کنند. این جهش ها معمول اکتسابی اند (و البته گاهی ارثی). جهش های مسافر، جهش هایی اکتسابی و خنثی هستند که رفتار سلولی را تحت تأثیر قرار نمی دهند. از آنجایی که جهش های مسافر به صورت اتفاقی رخ می دهند، این جهش ها در سراسر ژنوم پراکنده اند. در حالی که جهش های راننده تمایل دارند در ژن های سرطانی به صورت خوشه ای قرار بگیرند. امروزه می دانیم که در سرطان ها، خصوصاً در سرطان هایی که به وسیله مواجهه با کارسینوژن ها ایجاد می شود (مانند ملانوم و سرطان ریه مرتبط با سیگار کشیدن)،

تکثیر می شود و در صورتی که آسیب فراتر از حد ترمیم باشد، آپوپتوز القا می شود.

- ژن هایی که آپوپتوز را تنظیم می کنند عمدتاً سبب افزایش بقای سلول می شوند. قابل فهم است که ژن هایی که سبب محافظت سلول از آپوپتوز می شوند اغلب در سلول های سرطانی بیش از حد بیان می شوند، در حالی که آن دسته که سبب پیشبرد آپوپتوز می گردند، اغلب یا کمتر از حد بیان می شوند یا به لحاظ عملکردی به وسیله جهش ها غیرفعال می گردند.

- به این لیست می توان ژن هایی که کنش متقابل سلول های میزبان و سلول های توموری را تنظیم می کنند را نیز افزود، چرا که این ژن ها در برخی سرطان ها به کرات دچار جهش شده یا به لحاظ عملکردی تغییر می یابند. این ژن ها به خصوص از آن جهت مهم اند که شناسایی سلول های توموری به وسیله سیستم ایمنی میزبان را کاهش یا افزایش می دهند.

در بسیاری از موارد، جهش های که ژن های سرطانی را ایجاد می کنند، به صورت اکتسابی در طول زندگی ایجاد می شوند. با این حال جهش های مسبب گاهی در رده زایش توارث می یابند و بنابراین در تمام سلول های بدن حضور داشته و فرد را در معرض خطر بالای ایجاد سرطان قرار می دهد. مفهوم است که در خانواده هایی که این جهش های رده زایا از نسلی به نسل دیگر انتقال می یابد، سرطان به صورت یک خصیصه ارثی عمل می کند (جدول ۴-۶). جلوتر، در این فصل ما به سندرم های سرطان خانوادگی مهم و سرطان ها و ژن های مرتبط با آنها خواهیم پرداخت.

در ادامه ضایعات ژنتیکی مختلف که در پس بیان ژن و عملکرد تغییر یافته سرطان وجود دارد را معرفی خواهیم کرد.

### ضایعات ژنتیکی در سرطان

تغییرات ژنتیکی ای که در سرطان ها یافت می شود، از جهش های نقطه ای یک نوکلئوتید منفرد تا ناهنجاری های وسیعی که سبب تغییر ساختار کروموزوم می شود، متفاوت است. در برخی نئوپلاسم ها، ناهنجاری های ژنی، غیر تصادفی و کاراکترستیک اند. ناهنجاری های کروموزومی خاصی در اغلب لوسمی ها و لنفوم ها یافت و همچنین در تعداد روزافزونی از تومورهای غیرهماتوپوئیتیک یافت شده است، در حالی که مشخصه تومورهای دیگر جهش های نقطه ای خاص است. این باور وجود دارد که تمام تغییرات ژنتیکی مکرر، فعالیت یک یا بیشتر از یک ژن سرطانی را به نحوی تغییر می دهد که به

جهش‌های مسافر بسیار بیش از جهش‌های راننده هستند. علی‌رغم ظاهر بیگانه جهش‌های مسافر، ثابت شده است که این جهش‌ها در چندین جا مهم‌اند:

- در خصوص سرطان‌های مرتبط با کارسینوم‌ها، نقش کارسینوم‌ها مورد شک بود و با آنالیزهای جهش اثبات شد که بیشتر آسیب ژنوم مستقیماً توسط کارسینوم‌ها ایجاد می‌شود. به عنوان مثال، پیش از توالی‌یابی ژنوم‌های ملانوم، نقش علی نور آفتاب ایجاد سرطان مورد شک بود.
- اثر شریانه جهش‌های مسافر این است که این جهش‌ها واریان‌های ژنتیکی ایجاد می‌کنند، و در حالی که در ابتدای امر این جهش‌ها بی‌گناه به نظر می‌آیند، هنگام درمان به سلول‌های توموری مزیت‌های انتخابی می‌دهند. شواهد این مطلب، از آنالیز توالی DNA تومورها در زمان عود پس از درمان به دست آمده است، در بسیاری از موارد جهش‌هایی که به‌طور مستقیم سبب مقاومت دارویی می‌شود در اغلب سلول‌های توموری یافت شده است. عموماً این جهش‌های مقاومت دهنده، پیش از درمان نیز ممکن است یافت شود اما تنها در درصد کمی از سلول‌ها. در چنین مواردی، به نظر می‌رسد که تحت تأثیر فشار انتخابی ناشی از درمان، جهش‌های مسافر خنثی، به جهش‌های راننده تبدیل شده و موجب مزیت سلول‌های توموری بیمار گشته‌اند.

### جهش‌های نقطه‌ای

جهش‌های نقطه‌ای، بسته به مکان‌شان می‌توانند سبب فعال شدن یا غیرفعال شدن محصولات پروتئینی شوند. جهش‌های نقطه‌ای که پروتئین‌ها را به آنکلوژن تبدیل می‌کنند، عموماً به وسیله تغییر در ریشه‌های آمینواسیدی، سبب افزایش عملکرد در دامینی می‌شوند که در حالت عادی فعالیت پروتئین را تحت بررسی نگه می‌دارد. یک مثال شاخص جهش‌های نقطه‌ای است که ژن *RAS* را به ژن سرطانی تبدیل می‌کند. از سوی دیگر، جهش‌های نقطه‌ای (به علاوه تغییرات بزرگتر نظیر حذف و اضافه) در ژن‌های سرکوبگر تومور، سبب کاهش یا توقف عملکرد پروتئین‌های کدشده می‌گردد. ژن سرکوبگر توموری که به طور شایع به وسیله جهش‌های نقطه‌ای در سرطان‌ها، تحت تأثیر قرار می‌گیرد، *TP53* (نوع شاخصی از ژن سرکوبگر تومور "نگهبان" است).

### بازآرایی‌های ژنی

بازآرایی‌های ژنی می‌توانند از جابه‌جایی و واژگونی‌های (inversion) کروموزومی، ناشی شوند. جابه‌جایی‌ها و واژگونی‌های ژنی خاص، به شدت با برخی بدخیمی‌ها همراهی

دارند؛ خصوصاً بدخیمی‌های ناشی از سلول‌های خون‌ساز و سایر انواع سلول‌های مزانشیمی. این بازآرایی‌ها می‌توانند به دو طریق موجب فعال شدن پروتئین‌ها شوند:

- برخی از بازآرایی‌های ژنی موجب می‌شوند که یک پروتئین‌کوژن، از اجزای تنظیم‌گر خود جدا شده و تحت کنترل یک پروموتور یا افزایشنده (enhancer) نامناسب و بسیار فعال قرار گیرد؛ این امر موجب بیان بیش از حد این پروتئین‌کوژن می‌شود. مثال‌هایی از این فرآیند را می‌توان در دو نوع از لنفوم‌های بورکیت یافت. در بیش از ۹۰٪ موارد لنفوم بورکیت، سلول‌ها، یک جابه‌جایی (معمولاً بین کروموزوم ۸ و ۱۴) دارند، که موجب بیان بیش از حد ژن MYC واقع بر کروموزوم ۸ می‌شود. این بیان بیش از حد، ناشی از مجاور شدن ژن MYC، با اجزای تنظیم‌گر ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (واقع بر کروموزوم ۱۴) است (شکل ۱۴-۶). در لنفوم فولیکولار، یک جابه‌جایی متقابل بین کروموزوم‌های ۱۴ و ۱۸، منجر به بیان بیش از حد یک ژن ضد آپوپتوزی به نام *BCL2* (واقع بر کروموزوم ۱۸) می‌شود.
- در یک سری دیگر از بازآرایی‌های ژنی، با الحاق ژن‌ها به یکدیگر، پروتئین‌های نوپدید و کایمیریک تولید می‌شود. قابل ملاحظه‌ترین مثال، کروموزوم فیلادلفیا (Ph) در لوسمی میلوئید مزمن است که حاصل نوعی جابه‌جایی متقابل و متعادل بین کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ است (شکل ۱۴-۶). در نتیجه کروموزوم شماره ۲۲ حاصله (Ph)، کوچکتر از حالت عادی است. این تغییر سلولی - ژنتیکی، در بیش از ۹۰٪ موارد لوسمی میلوئید مزمن دیده می‌شود. تغییر مذکور سبب اتصال قسمت‌هایی از ژن *BCR* (واقع بر کروموزوم ۲۲) و ژن *ABL* (واقع بر کروموزوم ۹) می‌شود. تعداد کمی از مواردی که کروموزوم فیلادلفیا ندارند نیز به‌طور مخفیانه، حامل ژن الحاقی *BCR-ABL* اند؛ ژنی که مشخصه لوسمی میلوئید مزمن است. همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود، الحاق ژن‌های *BCR-ABL*، نوعی تیروزین کیناز جدید را ایجاد می‌کند که بالقوه، فعالیت ترانس‌فورمی دارد.

تومورهای لنفوئیدی، به‌طور شایع، با بازآرایی‌های ژنی راجعه، همراهی دارند. علت این است که، لنفوسیت‌ها به صورت طبیعی، آنزیم‌های خاصی را بیان می‌کنند تا به صورت هدفمند، در راستای انجام نو ترکیبی ژن گیرنده‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها، DNA را بشکنند. فرآیند تعمیر این شکستگی‌های DNA، مستعد خطا است و در صورت وقوع اشتباه، ممکن است بازآرایی‌های ژنی رخ دهد که پروتئین‌کوژن‌ها را فعال کند. در دو نوع دیگر از تومورهای مزانشیمی نیز به کرات بازآرایی‌های

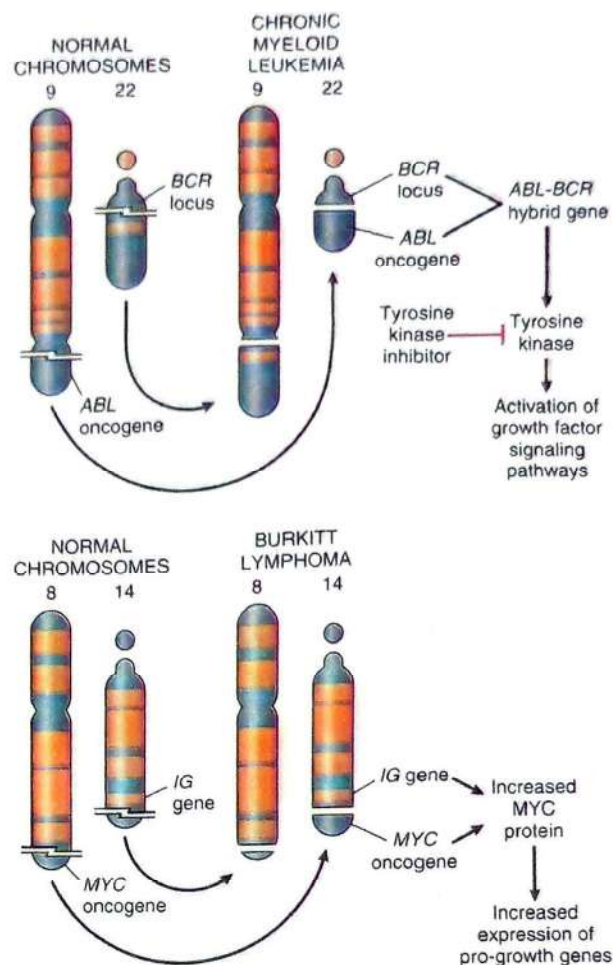
در کاربوتایپ مشهود باشد (و انکوژن‌ها را هدف گرفته باشد). در سرطان‌ها نادر است. با این حال، پیشرفت‌هایی که در توانایی DNA رخ داد، بازآرایی‌های ژنی بیماری‌زا و البته مخفی را در سرطان‌ها آشکار کرد. همانند بدخیمی‌های سلول‌های خون‌ساز و سارکوم‌ها، بازآرایی‌های ژنی در فرآیند سرطان‌زایی تومورهای توپیر نیز نقش دارند (از طریق افزایش بیان یک انکوژن یا ایجاد ژن‌های الحاقی نوپدید). همچون ژن الحاقی BCR-ABL، برخی از ژن‌های الحاقی در تومورهای توپیر نیز، هدف دارودرمانی قرار گرفته‌اند (مثلاً EML-ALK در سرطان ریه، فصل ۱۳).

### حذف‌ها

حذف، نوع دیگری از ناهنجاری ژنی در سلول‌های توموری هستند. حذف مناطق خاصی از کروموزوم، می‌تواند منجر به ازدست رفتن انواع خاصی از ژن‌های سرکوبگر تومور شود. برای اینکه سرکوبگرهای تومور، در فرآیند سرطان‌زایی شرکت جویند، لازم است که هر دو آلل آنها غیرفعال شود. یک مکانیسم شایع برای تحقق این امر، جهش نقطه‌ای غیرفعال‌کننده در یک آلل و به دنبال آن حذف آلل دیگر است، همان‌طور که در ادامه توضیح خواهیم داد. حذف‌هایی که 13q14 (محل ژن *RB*) را درگیر کنند، با رتینوبلاستوم همراهی دارند و حذف‌هایی که 17q را درگیر کنند، موجب فقدان *TP53* می‌شوند.

### تشدید ژنی

تشدید ژنی، با بیان بیش‌ازحد و بیش‌فعالی‌ای که ایجاد می‌کند، می‌تواند پروتئوآنکوژن‌ها را به انکوژن تبدیل کند. چنین تشدید می‌ممکن است، صدها کپی از یک ژن ایجاد کند و این تغییر در تعداد کپی‌ها را می‌توان از طریق هیبریداسیون مولکولی، به وسیله شناساگرهای DNA مناسب، شناسایی کرد. در برخی موارد، ژن‌های تشدید یافته، تغییرات کروموزومی‌ای را ایجاد می‌کنند که به وسیله میکروسکوپ قابل تشخیص است. دو الگوی منحصربه‌فرد دیده می‌شود: چندین ساختار خارج کروموزومی کوچک، که دوتایی‌های خُرد (double minutes) نامیده می‌شوند و الگوی دوم، که مناطق یکدست رنگ‌گیرنده نام دارد. مورد دوم، ناشی از وارد شدن ژن‌های تشدید یافته به مناطق کروموزومی جدید است که این مناطق ممکن است از مکان نرمال ژن‌های درگیر دور باشند؛ از آن جایی که مناطق حاوی ژن‌های تشدید شده، فاقد دسته‌بندی نرمال‌اند، در کاربوتایپ G-band (هموژن) به نظر می‌رسند. دو مثال از تشدید ژنی که اهمیت بالینی داشته باشند: تشدید *NMYC* در نوروبلاستوم و تشدید *HER2* در سرطان پستان. *NMYC* در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد نوروبلاستوم تشدید یافته است و این تشدید با



شکل ۱۴-۶ جابه‌جایی کروموزومی و انکوژن‌های مربوطه در لوسمی میلوئیدی مزمن و لنفوم بورکیت.

ژنی رخ می‌دهند. این دو نوع تومور، نئوپلاسم‌های میلوئید (لوسمی میلوئید حاد و اختلالات پرولیفراتیو) و سارکوم‌ها هستند. برخلاف لنفوم‌ها، علت شکست DNA ای که منجر به بازآرایی ژنی در نئوپلاسم‌های میلوئید و سارکوم‌ها می‌شود، ناشناخته است. به‌طور کلی، بازآرایی‌هایی که در نئوپلاسم‌های میلوئید رخ می‌دهد، سبب ایجاد نوعی ژن الحاقی می‌شود که یا تیروزین کیناز بیش‌فعال را کد می‌کند یا فاکتورهای رونویسی سرطان‌زای نوپدید. یک مثال برای ایجاد فاکتورهای رونویسی سرطان‌زای نوپدید، جابه‌جایی (q24;q12)(11;22) در سارکوم یوئینگ است؛ این بازآرایی نوعی ژن الحاقی ایجاد می‌کند که یک انکوپروتئین کایمیریک را کد می‌کند و این انکوپروتئین از اجزای دو فاکتور رونویسی مختلف به نام‌های EWS و FLI1، تشکیل شده است. شناسایی بازآرایی‌های ژنی بیماری‌زا در سرطان‌ها، پیشرفت چشمگیری نداشته است، چرا که جابه‌جایی‌ها و واژگونی‌هایی که

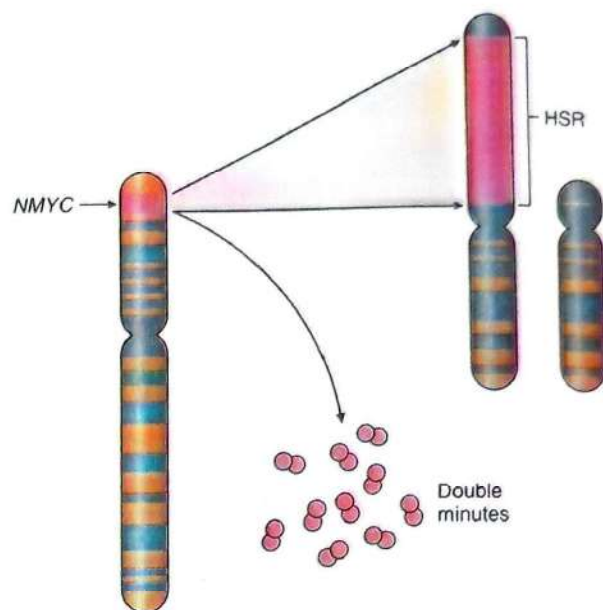
یکی از علل سرطانزایی است و نه معلول آن. با این حال، رویکردهای آماری، با تجزیه و تحلیل ریزبینانه سلول‌های سرطانی، نشان داده‌اند که آنوپلوئیدی، شمار کمی‌های سرکوبگرهای تومور را کاهش می‌دهد. به عنوان مثال، کروموزوم ۸، جایگاه انکوژنی به نام *MYC* است و این کروموزوم، تقریباً هیچ‌گاه در سلول‌های سرطانی حذف نمی‌شود و اغلب تعداد آن در سلول‌های سرطانی افزایش یافته است. از طرف دیگر، مناطقی از کروموزوم ۱۷ که ژن *TP53* بر روی آن قرار دارد، اغلب حذف می‌شود. بنابراین، احتمالاً در فرآیند ایجاد و پیشرفت تومورها، تغییرات کروموزومی‌ای رخ می‌دهد که میزان انکوژن‌ها را افزایش داده، و میزان ژن‌های سرکوبگر تومور را کاهش می‌دهد.

### میکرو RNA ها و سرطان

همانطور که در فصل ۱ بحث شد، میکرو RNA ها (*miRNA*)، RNA های تک‌ رشته‌ای و غیرکدکننده‌ای هستند که طولی حدوداً برابر با ۲۲ نوکلئوتید دارند و به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی ژن عمل می‌کنند. آنها با سرکوب فرآیند ترجمه یا در برخی موارد با تجزیه RNA پیامبر (*mRNA*)، بیان ژن را پس از ترجمه مهار می‌کنند. با توجه به نقش مهم آنها در رشد، تمایز و بقای سلول جای تعجب نیست که شواهد رو به رشدی از نقش *miRNA* ها در سرطانزایی حمایت می‌کنند. خصوصاً اگر هدف یک *miRNA* نوعی ژن سرکوبگر تومور باشد، بیش‌فعالی این *miRNA* موجب کاهش این پروتئین سرکوبگر تومور می‌شود. بالعکس، در صورتی که هدف یک *miRNA* نوعی ژن سرکوب‌کننده تومور باشد، فعالیت بیش از حد *miRNA* می‌تواند پروتئین سرکوب‌کننده تومور را کاهش دهد. ارتباطات مذکور با تعیین پروفایل *miRNA* تومورهای انسانی متعدد به اثبات رسیده‌اند. به‌طور مثال، تنظیم منفی یا حذف برخی *miRNA* ها در لوسمی‌ها و لنفوم‌ها سبب افزایش بیان *BCL2* که نوعی ژن ضد آپوپتوز است می‌شود. بدین ترتیب، این *miRNA* ها با تنظیم منفی *BCL2* به عنوان ژن سرکوب‌کننده تومور عمل می‌کنند. تنظیم مثبت مشابه انکوژن‌های *RAS* و *MYC* نیز به ترتیب در سرطان‌های ریه و برخی لوسمی‌های سلول B دیده می‌شود.

### تغییرات اپی‌ژنتیک و سرطان

همانطور که در فصل ۱ گفتیم اپی‌ژنتیک به تغییرات قابل برگشت و اثری در بیان ژن اطلاق می‌شود که بدون جهش به وقوع می‌پیوندند. این نوع تغییرات شامل تغییرات پس از ترجمه



شکل ۱۵-۶ تقویت ژن *MYC* در نوروبلاستوم انسانی. ژن *MYC* که به صورت طبیعی بر روی کروموزوم ۲p وجود دارد تقویت می‌شود و یا به صورت ریزناحیه‌های دابل خارج کروموزومی دیده می‌شود و یا به صورت یک ناحیه هموزن از نظر رنگ‌آمیزی (*HSR*) در کروموزوم وجود دارد. فرآیند یکپارچگی شامل اتوزوم‌های دیگری نظیر ۴، ۹ یا ۱۳ است.

پیش‌آگهی ضعیف، همراهی دارد (شکل ۱۵-۶). تشدید *HER2* (که به آن *ERBB2* نیز می‌گویند)، در ۲۰٪ موارد سرطان پستان دیده می‌شود و ثابت شده، درمان با آنتی‌بادی‌ای علیه گیرنده‌ی کد شده توسط *HER2*، در این زیرمجموعه از تومورها مؤثر است.

### آنوپلوئیدی<sup>۱</sup>

آنوپلوئیدی، وضعیتی است که در آن، تعداد کروموزوم‌ها مضربی از تعداد هاپلوئید نیست؛ آنوپلوئیدی در انسان‌ها به معنای مضرب ۲۳ نبودن تعداد کروموزوم‌ها است. آنوپلوئیدی، به میزان قابل‌توجهی در سرطان‌ها، خصوصاً کارسینوم‌ها شایع است و در حدود ۱۰۰ سال پیش، به عنوان یکی از علل سرطان‌زایی مطرح شد. آنوپلوئیدی، معمولاً نتیجه‌ی رخداد خطا در نقطه‌ی واریسی میتوزی است. نقطه‌ی واریسی میتوزی، از آنوپلوئیدی جلوگیری می‌کند، بدین نحو که، تا زمانی که تمام کروموزوم‌های همانندسازی شده به طرز مؤثر، به دوک میتوزی متصل نشده باشند، از گذر غیرقابل بازگشت به آنافاز، جلوگیری می‌کند. در صورت نبود نقطه‌ی واریسی میتوزی، به علت اختلالات کروموزومی، سلول می‌میرد.

دشوار است که بتوانیم با داده‌ها ثابت کنیم که آنوپلوئیدی،

1- aneuploidy

هیستون‌ها و میتیلایسون DNA هستند که هر دو بر روی بیان ژن اثر می‌گذارند. در سلول‌های طبیعی و تمایز یافته بخش اعظم ژنوم بیان نمی‌شود. این نواحی ژنوم به دنبال میتیلایسون DNA و اصلاحات هیستونی خاموش می‌شوند. از سوی دیگر، در سلول‌های سرطانی یک هیپومتیلایسون سراسری در DNA و هایپرمیتیلایسون موضعی و انتخابی در ناحیه پروتومور دیده می‌شود. در حقیقت طی چند سال گذشته ثابت شده است که گاهی اوقات ژن‌های سرکوب‌کننده تومور به دنبال هایپرمیتیلایسون توالی‌های پروتومور به جای وقوع جهش خاموش می‌شوند. به علاوه، ثابت شده است که، هایپومتیلایسون سراسری ژنوم، موجب ناپایداری کروموزومی می‌شود و می‌تواند موجب ایجاد تومور در موش‌ها شود. بنابراین، تغییرات اپی‌ژنتیک به راه‌های مختلف بر روی فرآیند سرطانی تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این، تعیین توالی ژنوم‌های سرطانی جهش در ژن‌هایی را شناسایی کرده است که تغییرات اپی‌ژنتیک را در تعدادی از سرطان‌ها تنظیم می‌کنند. بنابراین تغییرات ژنتیکی خاصی در سرطان‌ها انتخاب می‌شوند، چرا که سبب بروز تغییرات در "اپی‌ژنوم" به نفع رشد و بقای سرطان می‌شوند.

وضعیت اپی‌ژنتیک انواع خاص از سلول‌ها (ویژگی‌ای که به آن بستر اپی‌ژنتیک اطلاق می‌شود)، پاسخ آنها به پیام‌های رشد و تمایز سلول را تعیین می‌کند. همانطور که پیش‌تر توضیح داده شد، تغییرات اپی‌ژنتیک بیان ژن را تنظیم می‌کنند و باعث می‌شوند سلول‌هایی که آرایش ژنتیکی مشابهی دارند (به‌طور مثال نورون و کراتینوسیت)، ظاهر و عملکرد کاملاً متفاوتی داشته باشند. در برخی موارد، وضعیت اپی‌ژنتیک سلول به طور قابل‌توجهی بر روی پاسخ آن به پیام‌های مشابه از سایر جهات اثر می‌گذارد. به‌طور مثال، ژن *NOTCH1* در لوسمی سلول T نقش انکوژنی دارد، در حالی که در کارسینوم‌های سلول سنگفرشی به عنوان سرکوب‌کننده تومور عمل می‌کند. آن‌طور که به نظر می‌رسد، *NOTCH1* فعال شده ژن‌های افزایش‌دهنده رشد را در زمینه اپی‌ژنتیک پیش‌سازهای سلول T (نظیر *MYC*) و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور (نظیر *P21*) را در زمینه اپی‌ژنتیک کراتینوسیت‌ها روشن کند.

## خلاصه

### ضایعات ژنتیکی در سرطان

- جهش‌های سلول‌های سرطانی، به دو دسته راننده (بیماری‌زا) و مسافر (خنثی) تقسیم می‌شوند.
- جهش‌های مسافر، در صورت وجود فشار انتخابی بر

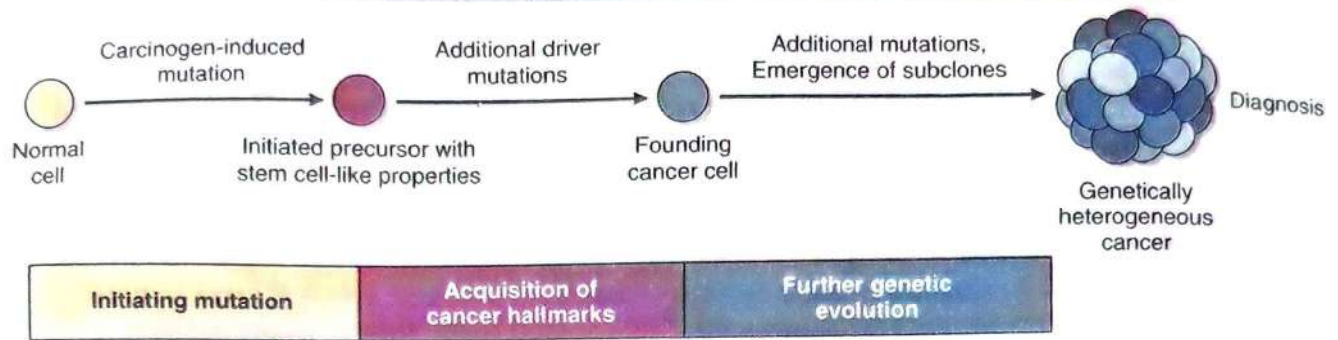
روی تومور (مثلاً در زمان درمان)، ممکن است به جهش‌های راننده تبدیل شوند.

- سلول‌های سرطانی می‌توانند از چند طریق، جهش‌های راننده کسب کنند: جهش‌های نقطه‌ای و ناهنجاری‌های کروموزومی غیرتصادفی. و این موارد شامل حذف، بازآرایی و تشدید می‌شوند.
- بازآرایی‌های ژنی (اغلب جابه‌جایی و گاهی واژگونی)، از طریق بیان بیش از حد انکوژن‌ها یا ایجاد پروتئین‌های الحاقی نوپدید (که قابلیت پیام‌رسانی متفاوتی دارند)، در سرطان‌زایی دخالت دارند.
- حذف‌ها اغلب بر روی ژن‌های سرکوبگر تومور اثر می‌گذارند، در حالی که تشدیدهای ژنی، بیان انکوژن‌ها را افزایش می‌دهند.
- بیان بیش از حد *miRNA*ها با کاهش بیان سرکوب‌کننده‌های تومور، به سرطانی‌زایی کمک می‌کند؛ در حالی که حذف یا از بین رفتن *miRNA*ها باعث بیان بیش از حد پروتوانکوژن‌ها می‌شود.
- ژن‌های سرکوب‌کننده تومور و ژن‌های ترمیم‌کننده DNA نیز ممکن است به دنبال بروز تغییرات اپی‌ژنتیک، خاموش شوند. این تغییرات عبارتند از: تغییرات قابل برگشت و وراثتی در بیان ژن، که نه به دنبال جهش، بلکه به دنبال میتیلایسون پروموتور رخ می‌دهند.

### سرطانی‌زایی: فرآیندی چند مرحله‌ای

سرطانی‌زایی نوعی فرآیند چند مرحله‌ای است که در اثر تجمع تغییرات ژنتیکی متعددی که به همراه یکدیگر سبب ایجاد فنوتیپ تغییر شکل بافت می‌شوند رخ می‌دهد. بسیاری از سرطان‌ها از ضایعات پیش‌ساز غیرنئوپلاستیک منشأ می‌گیرند که آنالیز مولکولی‌شان نشان می‌دهد برخی از جهش‌های موردنیاز برای ایجاد یک سرطان کامل و تمام را دارا می‌باشند. فرض بر این است که این جهش‌ها باعث می‌شوند سلول‌های ضایعه پیش‌ساز مزیت انتخابی داشته باشند. سرطان‌ها پس از اینکه آغاز شدند، مورد انتخاب داروینی قرار می‌گیرند.

همانطور که پیش‌تر بحث شد، نئوپلاسم‌های بدخیم ویژگی‌های فنوتیپی مختلفی نظیر رشد بیش از حد، تهاجم موضعی و توانایی متاستاز به نواحی دور دست دارند (شکل ۱۶-۶). علاوه بر این، اثبات شده است که با گذشت زمان بسیاری از تومورها



شکل ۱۶-۶ پیشرفت سرطان از طریق تجمع پله به پله جهش‌های راننده تکمیل‌کننده. تربیت وقوع جهش‌های راننده گوناگون معمولاً نامعلوم است و از توموری به تومور دیگر متفاوت می‌باشد.

صورت تصادفی جهش‌ها (یا تغییرات اپی ژنتیکی) دارند که سبب بروز مقاومت دارویی می‌شوند، بقا می‌یابند و باعث رشد مجدد تومور می‌گردند. بنابراین، تکامل و انتخاب ژنتیکی می‌توانند دو ویژگی‌کننده سرطان‌ها را توضیح دهند: تمایل سرطان برای اینکه تهاجمی‌تر شوند و در طول زمان پاسخ کمتری به درمان بدهند.

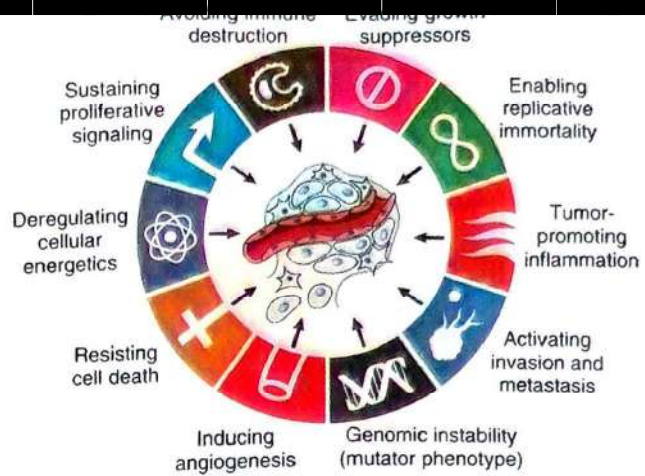
### شاه‌علامت‌های سرطان

مروزی بر مطلب پیش رو، زمینه‌ای است برای درک کامل‌تر بیماری‌زایی مولکولی سرطان. همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، حداقل صدها سرطان وجود دارد. مرسوم است که نقش ژن‌های سرطان را به صورت مورد به مورد توصیف کنند اما از آنجایی که خیل عظیم ژن‌های سرطان از طریق توالی‌یابی ژنوم سرطان‌ها در حال کشف است، مشخص شده است که توصیف ویژگی‌های اساسی سرطان از طریق توصیف ژن به ژن، محدودیت‌هایی دارد. یک راه دیگر برای اندیشیدن مفهومی‌تر و راحت‌تر به بیولوژی سرطان این است که به ویژگی‌های بیولوژیک و فتوتیپی مشترک سلول‌های سرطانی توجه کنیم. به نظر می‌رسد که تمام سرطان‌ها، سبب ایجاد هشت تغییر اساسی در فیبروبلاستی سلول می‌شوند که ما به آنها شاه‌علامت‌های سرطان می‌گوییم. این تغییرات در شکل ۱۷-۶ نشان داده است و شامل موارد زیر می‌باشد:

- خودکفایی از نظر پیام‌های رشد
- عدم حساسیت نسبت به پیام‌های مهارکننده رشد
- تغییر متابولیسم سلولی

تهاجمی‌تر شده و ظرفیت بدخیمی بیشتری کسب می‌نمایند. به این فرآیند پیشرفت تومور اطلاق می‌شود مطالعات بالینی و آزمایشی دقیق نشان داده است که افزایش میزان بدخیمی اغلب به صورت رشدیابنده ایجاد می‌شود. پیشرفت تومور و هتروژن بودن مرتبط با آن در سطح مولکولی به احتمال زیاد ناشی از جهش‌های متعددی است که به صورت مستقل در سلول‌های مختلف تجمع می‌یابند و زیرمجموعه‌هایی با ویژگی‌های مختلف به وجود می‌آورند. این ویژگی‌ها عبارتند از توانایی تهاجم، سرعت رشد، توانایی متاستاز، کاربوتیپ، پاسخ‌پذیری به هورمون‌ها و حساسیت نسبت به داروهای ضد نئوپلاستیک. برخی جهش‌ها می‌توانند کشنده باشند؛ سایرین با تأثیر بر روی پروتئین‌ها یا ژن‌های سرکوب‌کننده تومور بر روی رشد سلول تأثیر می‌گذارند. بنابراین با وجود اینکه منشأ بیشتر تومورهای بدخیم مونوکلونال است، اما تا زمانی که از لحاظ بالینی آشکار شوند، سلول‌های تشکیل‌دهنده‌شان به شدت هتروژن می‌شوند.

سلول‌های تومورال طی فرآیند پیشرفت در معرض انتخاب ایمنی و غیرایمنی قرار دارند. به‌طور مثال، سلول‌هایی که به شدت آنتی‌ژنی هستند با مکانیسم‌های دفاعی میزبان تخریب می‌شوند، درحالی‌که آنهایی که نیاز کاهش یافته‌ای به فاکتورهای رشد دارند مورد انتخاب مثبت قرار می‌گیرند. بدین ترتیب تومور درحال رشد غنی از زیرمجموعه‌های سلولی است که "خلاف عرف عمل کرده" و توانایی بقا، رشد، تهاجم و متاستاز دارند. در نهایت، تجربه نشان داده است که هنگامی که تومورها بعد از شیمی درمانی عود می‌کنند، تومور عود کرده تقریباً همیشه در مقابل رژیم درمانی مجدد مقاوم است. این مقاومت اکتسابی نیز خود تظاهراتی از انتخاب است، چرا که زیرمجموعه‌هایی که به



شکل ۱۷-۶ هشت شاه‌علامت سرطان و دو عامل توانمندساز. اکثر سلول‌های سرطانی این ویژگی‌ها را در طی روند تکامل خود و نوعاً از طریق بروز جهش‌هایی در ژن‌های مربوطه کسب می‌کنند.

- گریز از آپوپتوز
- ظرفیت تکثیر نامحدود (نامیرایی)
- ایجاد رگ‌زایی پایدار
- توانایی تهاجم و متاستاز
- گریز از پایش ایمنی

می‌توان دو هال‌مارک "به وجود آورنده" سرطان یعنی برنامه‌ریزی مجدد متابولیسم انرژی و گریز از سیستم ایمنی و دو ویژگی تواناکننده یعنی ناپایداری ژنومی و التهاب تحریک‌کننده تومور را افزود.

جهش در ژن‌هایی که برخی یا همه این ویژگی‌های سلولی را تنظیم می‌کنند در هر یک از سرطان‌ها دیده می‌شود؛ بر این اساس، صفات مذکور بنیان بحث پیش رو درباره منشأ مولکولی سرطان را شکل می‌دهند. برای راحتی بیشتر ژن‌ها با حروف ایتالیک نشان داده شده‌اند، اما پروتئین‌های آنها خیر (نظیر ژن *RB* و پروتئین *Rb*، *TP53* و *p53*، *MYC* و *MYC*).

### خودکفایی از نظر پیام‌های رشد

خودکفایی در رشد، مشخصه سلول‌های سرطان است. این خودکفایی ثمره جهش‌های عملکرد بخشی است که پروتئین‌ها را به انکوژن تبدیل می‌کنند. انکوژن‌ها، پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که به آنها انکوپروتئین می‌گویند. انکوپروتئین‌ها، حتی در غیاب پیام‌های نرمال پیش‌برنده رشد، سبب افزایش رشد سلول‌ها می‌شوند. برای فهم اینکه چگونه انکوژن‌ها سبب رشد نامناسب سلول می‌شوند، بهتر است که

فصل ۱). در شرایط فیزیولوژیک، تکثیر سلولی را می‌توان به مراحل زیر تقسیم‌بندی کرد:

۱. اتصال یک عامل رشد به گیرنده اختصاصی آن بر روی غشاء سلولی
۲. فعال شدن گذرا و محدود گیرنده عامل رشد، که به نوبه خود چندین پروتئین تغییر شکل‌دهنده پیام را که روی لایه داخلی غشای پلاسمایی قرار دارند، فعال می‌سازد.
۳. انتقال پیام تغییر شکل یافته از میان سیتوزول و از طریق پیامبرهای دوم یا آبشاری از مولکول‌های تغییر شکل‌دهنده سیگنال به هسته
۴. القا و فعال شدن عوامل تنظیمی هسته‌ای که نسخه‌برداری از DNA را آغاز می‌کنند و بیوسنتز اجزای سلولی دیگر که برای تقسیم سلولی مورد نیاز است (نظیر اندامک‌ها، اجزای غشایی و ریبوزوم‌ها)
۵. ورود و پیشروی سلول به درون چرخه سلولی که در نهایت منجر به تقسیم سلولی می‌شود.

با این زمینه قبلی، می‌توانیم راهکارهایی را که سلول‌های سرطانی برای کسب خودکفایی از نظر پیام‌های رشد مورد استفاده قرار می‌دهند، شناسایی کنیم و آنها را براساس نقش‌شان در آبشار تغییر شکل پیام و تنظیم چرخه سلولی گروه‌بندی نماییم.

### عوامل رشد

سرطان‌ها ممکن است عوامل رشد شان را خودشان ترشح کنند یا با تحریک سلول‌های استرومایی، آنها را به تولید عوامل رشد در ریزمحیط‌های سرطان وادارند. اکثر عوامل رشد محلول، توسط نوعی سلول تولید می‌شود و بر سلول‌های همسایه اثر گذاشته و سبب تحریک تکثیر می‌شود (عملکرد پاراکرین). به‌طور طبیعی، سلول‌هایی که عوامل رشد را تولید می‌کنند، گیرنده آن عوامل را بیان نمی‌کنند؛ این امر در راستای جلوگیری از ایجاد حلقه‌های پس‌خوراند مثبت در این سلول‌ها است. این "قانون" می‌تواند به طریقی، توسط سلول‌های سرطانی شکسته شود:

- برخی از سلول‌های سرطانی با کسب توانایی ساختن همان عوامل رشدی که نسبت به آن پاسخ می‌دهند به خودکفایی از نظر رشد دست می‌یابند. به‌طور مثال، بسیاری از گلیوبلاستوم‌ها فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) ترشح کرده و گیرنده PDGF را بیان می‌کنند و بسیاری از سارکوم‌ها هر دو فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) و گیرنده آن را می‌سازند. حلقه‌های اتوکترین مشابه در بسیاری از انواع سرطان دیده می‌شوند.

• مکانیسم دیگری که سلول‌های سرطانی از طریق آن به خودکفایی رشد می‌رسند تعامل با استروما است. در برخی موارد، سلول‌های تومورال پیام‌هایی را می‌فرستند تا سلول‌های طبیعی در استرومای حمایت‌کننده فعال شوند. این سلول‌های طبیعی فعال شده عوامل رشدی تولید می‌کنند که به رشد تومور کمک می‌کند.

### گیرنده‌های عوامل رشد

گروه بعدی در توالی انتقال پیام، گیرنده‌های عوامل رشد هستند. برخی گیرنده‌های عوامل رشد، فعالیت تیروزین کیناز داخلی دارند که به وسیله اتصال عوامل رشد فعال می‌شوند. در حالی که سایرین با تحریک پروتئین‌های زیر دست، انتقال پیام می‌دهند. بسیاری از این گیرنده‌های رشد بی‌شمار، زمانی که جهش بیابند یا بیش از حد بیان شوند به عنوان انکوپروتئین عمل می‌کنند. مثال‌هایی از بروز بیش از حد که بهتر از همه به اثبات رسیده‌اند، خانواده گیرنده EGF (عامل رشد اپی‌درمی) را دربر می‌گیرند. *ERBB1*، گیرنده EGF، در ۸۰٪ از کارسینوم‌های سلول سنگفرشی ریه ۵۰٪ یا بیشتر موارد گلیوبلاستوم‌ها و ۱۰۰-۸۰٪ تومورهای اپی‌تلیال سر و گردن بروز بیش از حد می‌یابد. یک گیرنده مربوط، موسوم به *HER2* (*ERBB2*) در حدود ۲۰٪ از سرطان‌های پستان و آدنوکارسینوم‌های ریه، تخمدان و غدد بزاقی افزایش می‌یابد. این تومورها نسبت به اثرات میتوززای مقادیر بسیار اندک عوامل رشد فوق‌العاده حساس‌اند. اهمیت *HER2* در بیماری‌زایی سرطان پستان، به وسیله سودمندی بالینی حاصل از مسدودکردن قلمرو خارج سلولی این گیرنده با آنتی‌بادی‌های ضد *HER2*، به نحو بارزی نشان داده شده است. درمان سرطان پستان با آنتی‌بادی ضد *HER2* نمونه بسیار مناسبی از فرایند "از آزمایشگاه تا بالین" به شمار می‌رود. در مواقع دیگر، فعالیت تیروزین کینازی از این طرق تحریک می‌شود: جهش‌های نقطه‌ای یا *indel*‌های کوچک که منجر به تغییرات کوچک ولی به لحاظ ساختاری، مهم در ساختار پروتئین‌ها؛ یا بازآرایی‌های ژنی که با اتصال ژن‌ها، گیرنده‌های کایمیریک تولید می‌کنند. در همه این موارد، گیرنده‌های جهش یافته به طرز پایدار فعال‌اند و حتی در غیاب عوامل رشد، سیگنال‌های میتوززا را مخابره می‌کنند. این قسم از جهش‌ها در لوسمی‌ها، لنفوم‌ها و انواع خاصی از سارکوم‌ها شایع‌تر است.

### پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام به پائین دست

سلول‌های سرطانی اغلب از طریق جهش در ژن‌هایی که اجزای مسیرهای انتقال پیام فرودست گیرنده‌های عوامل رشد را کد می‌کنند، خود مختاری رشد به دست می‌آورند. پروتئین‌هایی که

گیرنده‌های عوامل رشد را با اهداف هسته‌ای شان جفت می‌کنند، از طریق اتصال لیگاند به گیرنده‌های عوامل رشد فعال می‌شوند. پیام‌ها به واسطه مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام مختلف، به هسته مخابره می‌شود. دو انکوپروتئین مهم در دسته مولکول‌های مخابراتی، RAS و ABL می‌باشد.

### RAS

RAS شایع‌ترین ژنی است که در تومورهای انسانی مورد جهش قرار می‌گیرد. حدوداً ۳۰٪ از همه تومورهای انسانی حاوی نسخه‌های جهش‌یافته‌ای از ژن *RAS* می‌باشند. در برخی تومورها، از قبیل آدنوکارسینوم پانکراس، میزان بروز جهش‌های *RAS* از این هم بالاتر است. در واقع، جهش ژن *RAS* شایع‌ترین ناهنجاری انکوژنی در تومورهای انسانی است. *RAS* عضوی از خانواده پروتئین‌های G کوچک است که به نوکلئوتیدهای گوانوزینی (گوانوزین تری فسفات (GTP) و گوانوزین دی فسفات (GDP)) متصل می‌شود. پیام‌رسانی *RAS* شامل مراحل زیر می‌باشد:

- پروتئین‌های *RAS* طبیعی بین یک حالت تحریک‌شده انتقال‌دهنده پیام و یک حالت خفته در رفت و برگشت می‌باشند. در حالت غیرفعال، پروتئین‌های *RAS* به GDP متصل می‌شوند؛ هنگامی که سلول‌ها توسط عوامل رشد (نظیر EGF و PDGF) تحریک می‌شوند، *RAS* غیرفعال از طریق معاوضه GDP با GTP فعال می‌شود (شکل ۱۸-۶). با این حال، مرحله تحریک‌شده گسیل‌کننده پیام پروتئین *RAS* طبیعی عمر کوتاهی دارد، چرا که فعالیت ذاتی گوانوزین تری فسفاتاز (GTPase)، GTP را به GDP هیدرولیز کرده و از این رهگذر یک گروه فسفات آزاد کرده و پروتئین مربوطه را به حالت خفته زمینه‌ای خود باز می‌گرداند. فعالیت GTPase پروتئین *RAS* فعال‌شده به میزان چشمگیری توسط خانواده‌ای از پروتئین‌های فعال‌کننده GTPase (GAPها)<sup>۱</sup> تقویت می‌شود. بدین ترتیب، GAPها به عنوان «ترمزهای» مولکولی عمل می‌نمایند که از طریق تسهیل هیدولیز GTP به GDP جلوی فعال‌شدن مهارگسیخته *RAS* را می‌گیرند.
- *RAS* فعال شده، از طریق اثر بر چندین مسیر مرتبط به هم که به سمت هسته همگرا هستند و بیان ژن‌های تنظیم‌کننده رشد (نظیر *MYC*) را تغییر می‌دهند، سبب تحریک تنظیم‌کننده‌های پایین دستی می‌شود. با وجود اینکه جزئیات آبشارهای پیام‌رسانی پائین دست *RAS* (که برخی در شکل ۱۸-۶

1- insertion or deletion

2- GTPase- activating proteins

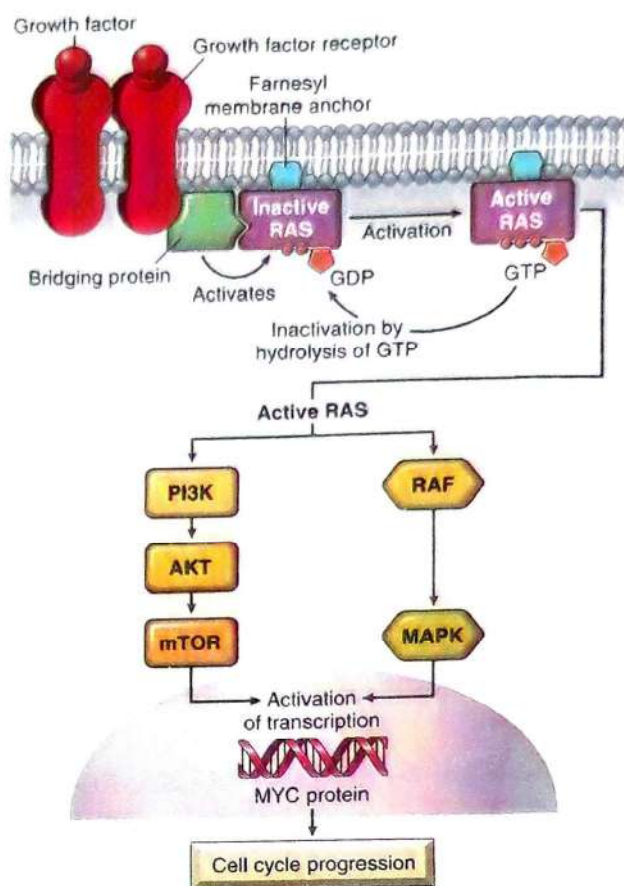
برای غیر فعال سازی RAS است و هر دو نوع جهش مذکور، در تجزیه GTP تداخل ایجاد می‌کنند. بنابراین RAS، در فرم فعال خود (یعنی متصل به GTP) باقی می‌ماند و سلول وارد وضعیت تکثیر مداوم می‌شود. می‌توان حدس زد که عواقب جهش‌های فعال‌کننده RAS، مشابه جهش‌های از دست دهنده عملکرد GAPها است. در واقع GAP نوروفیبرولین ۱- (NF1) در اختلال سرطان خانوادگی نوروفیبروماتوز نوع ۱، جهش یافته است (فصل ۲۲) به طور مشابه، یک مهارکننده تومور مهم دیگر، به نام PTEN که نوعی مهارکننده منفی کیناز PI3 است در بسیاری از کارسینومها، انواعی از لوسمی‌ها و بسیاری دیگر از سرطان‌ها جهش یافته است.

#### ABL

علاوه بر RAS، چندین تیروزین کیناز غیروابسته به گیرنده نیز در مسیرهای انتقال پیام نقش دارند. در این میان، ABL شناخته‌شده‌ترین آنها از نظر سرطان‌زایی است. پروتئوکوپروتئین ABL فعالیت تیروزین کینازی دارد که به وسیله دامین‌های تنظیم‌کننده منفی داخلی، مهار می‌شود (شکل ۱۴-۶ را ببینید). در لوسمی میلوئید مزمن و برخی از انواع لوسمی‌های حاد، ژن ABL از محل طبیعی خود بر روی کروموزوم ۹ به کروموزوم ۲۲ جابه‌جا شده است و در آنجا با بخشی از ژن ناحیه خوشه‌ای نقطه شکست (BCR) ادغام می‌شود. این ژن ادغامی، پروتئین دورگه BCR-ABL را کد می‌کند که حاوی دامین تیروزین کیناز ABL و دامین BCR است که به هم متصل‌اند؛ وضعیتی که موجب فعالیت تیروزین کینازی پایدار و دائمی می‌شود و پروتئین BCR-ABL تمام پیام‌های پایین دست RAS را فعال کرده و در نتیجه به نوعی محرک قوی رشد تبدیل می‌شود.

#### نقش حیاتی BCR-ABL در تغییر شکل سلول با پاسخ بالینی

قابل توجه بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن به مهارکننده‌های BCR-ABL کیناز اثبات شده است. ایماتینیت (Gleevec) که پروتایپ این نوع از داروها می‌باشد، علاقه پژوهشگران را برای طراحی داروهایی که ضایعات مولکولی خاص را در سرطان‌های مختلف مورد هدف قرار می‌دهند برانگیخته است (درمان هدف‌دار). BCR-ABL مثالی از مفهوم اعتیاد انکوژنی نیز می‌باشد که طی آن تومور وابستگی قابل توجهی به یک مولکول پیام‌رسان منفرد دارد. شکل‌گیری ژن ادغامی BCR-ABL نوعی واقعه و احتمالاً آغازین است که ایجاد لوسمی را تحریک می‌کند. جهت ایجاد لوسمی احتمالاً به وجود سایر جهش‌ها نیز نیاز می‌باشد، اما سلول تغییر شکل یافته هنوز برای پیام‌های میانجی‌گری‌کننده رشد و بقا به BCR-ABL



شکل ۱۸-۶ مدل فعالیت ژن‌های RAS. هنگامی که یک سلول طبیعی از طریق گیرنده عامل رشد تحریک می‌شود، RAS غیرفعال (متصل به GDP) فعال شده و به حالت متصل به GTP تبدیل می‌شود. RAS فعال شده پیام‌های تکثیری را از طریق دو مسیر به هسته منتقل می‌کند: مسیر RAF/ERK/MAR کیناز و مسیر PI3 کیناز / AKT / GDP. گوانوزین دی‌فسفات؛ GTP، گوانوزین تری‌فسفات؛ MAP، پروتئین فعال شده متیوژن؛ PI3، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳.

نشان داده شده‌اند) در اینجا مورد بحث قرار نمی‌گیرند، نکته مهم این است که فعال شدن ناشی از جهش این "پیامبرهای" هسته می‌تواند اثرات افزایش دهنده رشد RAS فعال شده را تقلید کند. به طور مثال، BRAF که در بطن مسیر RAF/ERK/MAP کیناز قرار دارد، در بیش از ۶۰٪ ملانوم‌ها دچار جهش می‌شود. جهش در PI3 کیناز در مسیر PI3K/AKT و عواقب آن نیز به طور مشابه به میزان بالایی در برخی تومورها رخ می‌دهد.

معمولاً RAS به وسیله جهش‌های نقطه‌ای در ریشه‌های اسیدهای آمینه (یا در پاکت اتصال GTP یا در ناحیه آنزیمی مسئول هیدرولیز GTP) فعال می‌شود. تجزیه GTP، امری حیاتی

وابسته است. پیام‌رسانی BCR-ABL را می‌توان به عنوان ستون مرکزی در نظر گرفت که ساختارها اطراف آن شکل می‌گیرند. در صورتی که ستون مذکور با مهار BCR-ABL کیناز برداشته شود، ساختار حاصله فرو می‌ریزد. با توجه به این میزان وابستگی، جای تعجب ندارد که مقاومت اکتسابی تومورها نسبت به مهارکننده‌های BCR-ABL اغلب به دلیل رشد کلونی از سلول‌ها که دچار جهش در BCR-ABL می‌باشد و از اتصال دارو به پروتئین BCR-ABL جلوگیری می‌کند، می‌باشد.

### عوامل نسخه‌برداری هسته‌ای

پیامد نهایی پیام‌رسانی از طریق انکوپروتئین‌هایی همچون RAS و ABL تحریک مداوم و نامناسب عوامل رونویسی هسته‌ای است که این عوامل رونویسی هسته‌ای منجر به بیان ژن‌های پیش‌برنده رشد می‌شوند. خود مختاری رشد می‌تواند نتیجه جهش‌های درگیرکننده ژن‌های تنظیم‌کننده رونویسی DNA نیز باشد. دسته‌ای از انکوپروتئین‌ها، شامل محصولات انکوژن‌هایی نظیر *MYC*, *MYB*, *JUN*, *FOS* و *REL* به عنوان عوامل رونویسی‌ای که بیان ژن‌های پیش‌برنده رشد را تنظیم می‌کنند عمل می‌کنند. از این میان *MYC* به‌طور شایع‌تری در تومورهای انسان درگیر می‌شود.

بدتنظیمی *MYC* از طریق پیش‌برد هم‌زمان پیشرفت سلول در چرخه سلولی و تغییرات افزایشی در متابولیسم حمایت‌کننده رشد سلولی، باعث پیش‌برد تومورزایی می‌شود. *MYC* عمده‌تاً از طریق فعال کردن رونویسی سایر ژن‌ها عمل می‌کند. ژن‌هایی که توسط *MYC* فعال می‌شوند شامل موارد مقابل می‌باشند: کینازهای وابسته به سیکلین (CDKها) و ژن‌هایی که مسیرهای تولید مصالح مورد نیاز رشد و تقسیم سلول (نظیر لیپیدها، آمینو اسیدها، نوکلئوتیدها) را تنظیم می‌کنند. محصولات CDKها، سلول را وارد چرخه سلولی می‌کنند. همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد (شکل ۱۴-۶ را ببینید) در لنفوم بورکیت (نوعی تومور به شدت مهاجم سلول B)، بدتنظیمی *MYC* نتیجه یک جابه‌جایی (8;14) است. *MYC* در سرطان پستان، کولون، ریه و بسیاری دیگر سرطان‌ها تقویت می‌شود در حالی که تقویت ژن‌های مرتبطی به اسم *NMYC* و *LMYC* به ترتیب در نوروبلاستوم و سرطان سلول کوچک ریه دیده می‌شود.

### سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به سیکلین

همان‌طور که در فصل ۱ گفته شد، عوامل رشد پیام‌هایی را مخابره می‌کنند که پیشرفت مرحله به مرحله سلول در فازهای مختلف چرخه سلولی را تحریک می‌کند. به خاطر می‌آورید که پیشرفت سلول در چرخه سلولی، توسط کینازهای وابسته سیکلین هماهنگ می‌شود (CDKها) که خود این CDKها به وسیله

اتصال به سیکلین‌ها فعال می‌شوند (به علت ماهیت سیکلیک محصولات و متابولیت‌هایشان به این اسم خوانده می‌شوند). کمپلکس‌های CDK - سیکلین، اهداف پروتئینی حیاتی در پیشرفت چرخه سلولی را فسفریله می‌کنند. در حالی که سیکلین‌ها، CDKها را فعال می‌کنند، مهارکننده‌های CDK (CDKI) - که انواع بسیاری دارند - CDKها را خاموش کرده و بر چرخه سلولی اثر منفی دارند. بیان این مهارکننده‌ها، به وسیله مسیرهای پیام‌رسان میتوززا، دچار تنظیم کاهش می‌شود و در نتیجه این امر، پیشبرد چرخه سلولی رخ می‌دهد.

دو نقطه واریاسی اصلی در چرخه سلولی وجود دارد: یکی در گذار از G1 به و دیگری در گذار از G2 به M. هر دوی این نقاط، به شدت توسط تعادلی از فاکتورهای پیش‌برنده رشد و سرکوبگر رشد، کنترل می‌شود. همچنین حس‌گرهای آسیب DNA نیز در این کنترل سفت و سخت نقش دارند (فصل ۱). حس‌گرهای آسیب DNA، در صورت فعال شدن، پیام‌هایی را مخابره می‌کنند که پیشرفت چرخه سلولی را متوقف کرده و در صورتی که آسیب قابل ترمیم نباشد، آپوپتوز را شروع می‌کنند. هنگامی که سلول از نقطه واریاسی G1/S عبور کند، به سمت تقسیم سلولی پیش خواهد رفت و قابل فهم است که نقایص نقطه واریاسی G1/S در سرطان‌ها اهمیت دارد، چرا که مستقیماً منجر به افزایش تقسیم سلول می‌شود. در حقیقت به نظر می‌رسد که همه سرطان‌ها، ضایعات ژنتیکی‌ای که دارند که سبب خاموشی نقطه واریاسی G1/S در نتیجه ورود مکرر سلول‌ها به فاز S می‌شود. به دلیل نامعلوم، ضایعات ژنتیکی خاص، تواترهای گوناگونی در انواع مختلف سرطان دارند اما به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

- جهش‌های افزایش عملکرد که *CDK4* یا سیکلین‌های *D* را درگیر می‌کنند. افزایش بیان سیکلین *D* و *CDK4* وقایع شایع در ترانس فورم نئوپلاستیک می‌باشند. ژن‌های سیکلین *D* در بسیاری از سرطان‌ها بیش از حد بیان می‌شوند، از جمله سرطان‌های درگیرکننده مری، پستان، کبد و زیر مجموعه‌ای از لنفوم‌ها و تومورهای پلاسما سل. تقویت ژن *CDK4* در ملانوم‌ها، سارکوم‌ها و گلیوبلاستوم‌ها، رخ می‌دهد. جهش‌هایی که سیکلین‌های *B* و *E* و سایر CDKها را درگیر می‌کنند. نیز رخ می‌دهند اما بسیار ناشایع‌ترند.
- جهش‌های از دست‌دهنده عملکردی که *CDKI*ها را درگیر می‌کنند. *CDKI*ها، مکرراً به وسیله جهش یا خاموش‌شدگی ژن، در بسیاری از بدخیم‌های انسان، غیرفعال می‌شوند. به عنوان مثال جهش‌های رده زایای *CDKN2A* (ژنی که مهارکننده CDKی P16 را کد می‌کند) در ۲۵٪ خانواده‌های مستعد ملانوم دیده می‌شود همچنین حذف یا غیرفعال شدن اکتسابی *CDKN2A* در ۷۵٪ کارسینوم‌های پانکراس،

لوسمی‌ها و ۲۰٪ کارسینوم‌های غیر سلول کوچک ریه، سارکوم‌های بافت نرم و سرطان‌های مثانه دیده می‌شود.

در نهایت توجه داشته باشید که افزایش تولید انکوپروتئین‌ها به خودی خود موجب تکثیر ممتد سلول نمی‌شود. دو مکانیسم آپوپتوز و پیری سلول، در مقابل رشد به واسطه انکوژن عمل می‌کنند. همان طور که جلوتر توضیح داده می‌شود، برای اینکه انکوژن‌ها بتوانند بی‌رقیب کار خود را پیش ببرند، ژن‌های تنظیم‌کننده این دو مکانیسم بایستی غیرفعال شوند.

## خلاصه

### انکوژن‌های پیش‌برنده تکثیر تنظیم نشده (خودکفایی در پیام‌های رشد)

- پروتوانکوژن‌ها: ژن‌های طبیعی سلولی که محصولات آنها سبب تکثیر سلول می‌شود.
- انکوژن: انواع جهش یافت پروتوانکوژن‌ها که به‌طور خودمختار و بدون بکارگیری پیام‌های طبیعی پیش‌برنده رشد عمل می‌کنند.
- انکوپروتئین‌ها تکثیر سلول کنترل شده را با مکانیسم متعددی تحریک می‌کنند:
  - بیان غیروابسته به محرک عامل رشد و گیرنده آن، حلقه اتوکرین تکثیر سلولی را تنظیم می‌کند. (PDGF- گیرنده PDGF در تومورهای مغزی)
  - جهش ژن‌های کدکننده گیرنده عوامل رشد به بیان بیش از حد یا پیام‌رسانی ساختاری توسط گیرنده منجر می‌شود.
  - تشدید ژن‌های خانواده گیرنده EGF نظیر HER2 در سرطان پستان اعضای خانواده گیرنده EGF شامل HER2/NEU (تومورهای پستان، ریه و ...)
  - جهش ژن‌های کدکننده مولکول‌های پیام‌رسان به‌طور شایع RAS در سرطان‌های انسان جهش می‌یابد؛ بین حالت استراحت GDP و فعال GTP نوسان می‌کند، جهش‌های هیدرولیزی GTP به GDP را مهار می‌کنند و به پیام‌رسانی کنترل نشده می‌انجامند.
  - اتصال تیروزین کیناز ABL با پروتئین BCR در لوسمی‌های خاص سبب تولید پروتئین دورگه‌ای می‌شود که فعالیت ساختاری کینازی دارد.

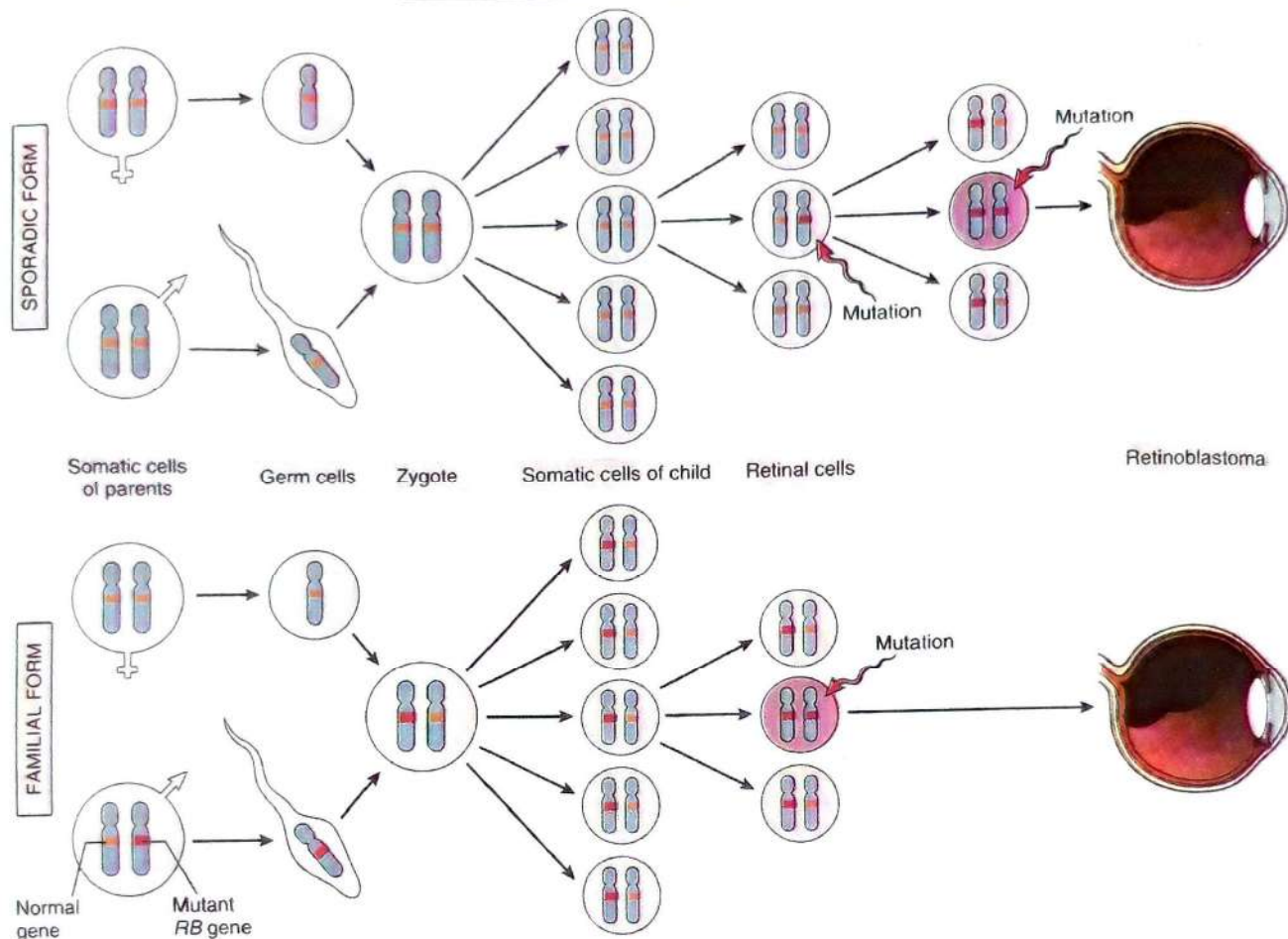
- تولید بیش از حد یا فعالیت تنظیم‌نشده عوامل نسخه‌برداری.
- جابه‌جایی MYC در برخی از لنفوم‌ها به بیان بیش از حد و تنظیم نشده ژن‌های هدف که آن وظیفه کندن چرخه سلولی و بقا را دارند، می‌انجامد.
- جهش‌هایی که ژن‌های سیکلین را فعال یا تنظیم‌کننده‌های طبیعی سیکلین و کینازهای وابسته به سیکلین را غیرفعال می‌کنند.
- مجموعه سیکلین‌هایی که با کیناز وابسته به سیکلین (CDK) و مهارکننده CPK به پیشرفت کنترل نشده چرخه سلولی می‌انجامد. CDK تحت کنترل مهارکننده‌ها است، جهش در ژن‌های کدکننده سیکلین‌ها، CDK و مهارکننده CDK منجر به چرخه رشد عنان‌گسیخته می‌گردد. چنین جهش‌هایی در تعداد زیادی از سرطان‌ها نظیر ملانوم و سرطان مغز، ریه و لوزالمعده رخ می‌دهد.

### عدم حساسیت به پیام‌های مهارکننده رشد: ژن‌های سرکوبگر تومور

ایزاک نیوتن پیش‌بینی کرد که هر کنشی دارای واکنشی مساوی و مخالف آن است. هرچند نیوتن زیست‌شناس سرطان نبود اما بیان او در رشد سلولی نیز صدق می‌کند. در حالی که انکوژن‌ها پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که رشد سلولی را تسریع می‌نمایند، فرآورده‌های ژن‌های سرکوبگر تومور ترمزهایی را بر تکثیر سلولی اعمال می‌کنند. اختلال این قبیل ژن‌ها، سلول‌ها را نسبت به مهار رشد مقاوم کرده و اثرات تقویت رشد انکوژن‌ها را تقلید می‌نماید. در این بخش ژن‌های سرکوبگر سرطان، فرآورده‌های آنها و مکانیسم‌های احتمالی را که از طریق آنها فقدان کارکرد این ژن‌ها به رشد سلولی نامنظم کمک می‌کند، شرح خواهیم داد.

در اصل پیام‌های ضد رشد، از طریق چندین مکانیزم مکمل، می‌توانند از تکثیر سلولی جلوگیری کنند. پیام ممکن است که سلول‌های در حال تقسیم را وارد  $G^0$  (حالت خاموش) کند، تا زمانی که عوامل خاجی بتواند دوباره سلول را وارد چرخه تکثیر کند. در حالت دیگر ممکن است سلول‌های وارد یک فاز پس‌میتوزی و تمایز یافته شوند که پتانسیل تکثیر خود را از دست بدهند. و در حالتی دیگر سلول‌ها ممکن است برای آپوپتوز برنامه‌ریزی شوند. همان طور که خواهیم دید، ژن‌های سرکوبگر تومور تمام این "حقه‌ها" را در چنته دارند تا نگذارند سلول‌ها بدخیم شوند.

# PATHOGENESIS OF RETINOBLASTOMA

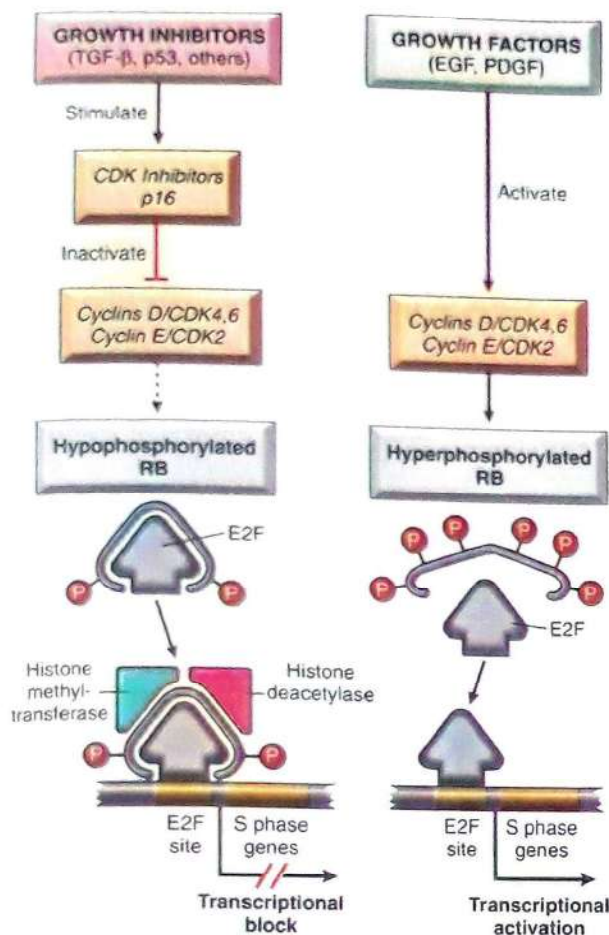


شکل ۱۹-۶ بیماری رتینوبلاستوم. بروز دو جهش در جایگاه *RB* موجود بر روی کروموزوم 13q14 منجر به تکثیر نئوپلاستیک سلول‌های شبکه می‌شود. در شکل خانوادگی، همه سلول‌های سوماتیک یک ژن جهش‌یافته *RB* را از یک والد حامل به ارث می‌برند. جهش دوم بعد از تولد جایگاه *RB* را در یکی از سلول‌های شبکه مبتلا می‌سازد. از سوی دیگر، در شکل تک‌گیر هر دو جهش ایجاد شده در جایگاه *RB* پس از تولد توسط سلول‌های شبکه کسب می‌شوند.

## ژن *RB* : حاکم چرخه سلولی

بحث خود را با ژن رتینوبلاستوم (*RB*) آغاز می‌کنیم، نمونه اصلی و نخستین ژن سرکوبگر سرطان که کشف شد. همانند بسیاری از پیشرفت‌های پزشکی، کشف ژن‌های سرکوبگر سرطان از طریق بررسی یک بیماری نادر حاصل شد که در این مورد رتینوبلاستوم یک تومور نادر دوران کودکی بود. حدود ۶۰٪ از رتینوبلاستوم‌ها تک‌گیر هستند و باقی موارد خانوادگی بوده، استعداد به این تومور در آنها به صورت یک صفت اتوزومی غالب منتقل می‌شود. به منظور توجیه بروز تک‌گیر و خانوادگی یک تومور واحد، کنودسون در سال ۱۹۷۴ فرضیه دوضربه‌ای خود را که امروزه معروف است مطرح نمود، که از لحاظ مولکولی می‌توان آن را به صورت زیر بیان کرد:

- دو جهش (ضربه) لازم است تا رتینوبلاستوم ایجاد شود. اینها ژن *RB* را که بر روی کروموزوم 13q14 واقع است درگیر می‌سازند. جهت پیدایش رتینوبلاستوم هر دو آلل طبیعی جایگاه *RB* (دو ضربه) باید غیرفعال شوند (شکل ۱۹-۶).
- در موارد خانوادگی، کودکان یک نسخه معیوب از ژن *RB* را در تبار زیبا به ارث می‌برند؛ نسخه دیگر طبیعی است. رتینوبلاستوم هنگامی پدیدار می‌شود که ژن *RB* طبیعی در رتینوبلاست‌ها در نتیجه بروز یک جهش سوماتیک از دست می‌رود. از آنجایی که در خانواده‌های دارای رتینوبلاستوم تنها یک جهش سوماتیک واحد برای بروز این بیماری مورد نیاز است، انتقال خانوادگی از یک الگوی وراثتی اتوزومی غالب پیروی می‌کند.



شکل ۲۰-۶ نقش RB در تنظیم محل بازرسی G1-S از چرخه سلولی. RB هیپوفسفریله که با عوامل نسخه‌برداری E2F تشکیل مجموعه می‌دهد، به DNA متصل شده و نسخه‌برداری از ژن‌هایی را که محصولات آنها برای مرحله S چرخه سلولی لازم هستند مهار می‌کند. هنگامی که RB به وسیله کمپلکس‌های سیکلین CDK4/D، سیکلین CDK6/D، و سیکلین CDK2/D فسفریله می‌شود، E2F را آزاد می‌کند، و این ماده سپس نسخه‌برداری از ژن‌های مرحله S را فعال می‌نماید. فسفریلاسیون RB به وسیله مهارکننده‌های CDK مهار می‌شود، چون آنها کمپلکس‌های سیکلین/CDK را غیرفعال می‌کنند. عملاً در تمام سلول‌های سرطانی، اختلال تنظیم نقطه بازرسی G1-S به دلیل بروز جهش در یکی از چهار ژنی که فسفریلاسیون RB را تنظیم می‌کنند، مشاهده می‌شود؛ این ژن‌ها (RB)، سیکلین D، و p16 (CDKN2A) در داخل کادر نشان داده شده‌اند. EGF عامل رشد اپیدرمی؛ PDGF، عامل رشد مشتق از پلاکت.

هیستون متیل ترانسفراز را به کار گرفته و به ژن پاسخ‌دهنده E2F نظیر سیکلین E متصل می‌شود. این آنزیم‌ها کروماتین را در محل پیش‌برنده تعدیل نموده و سبب ساخت DNA غیر حساس به عوامل رونویسی می‌شوند.

• در موارد تک‌گیر، هردو آلل طبیعی RB از طریق بروز جهش سوماتیک در یکی از رتینوبلاست‌ها ازدست می‌روند. نتیجه نهایی یکسان است: یک سلول شبیه که هردو نسخه طبیعی از ژن RB را از دست داده است سرطانی می‌شود.

از مطالب فوق قابل استنتاج است که اگرچه خطر ایجاد رتینوبلاستوم در فرم خانوادگی به صورت غالب وجود دارد اما در سطح سلولی یک ژن RB سالم برای همه عملکرد نرمال سلول کافی است.

با وجود اینکه فقدان ژن‌های RB طبیعی برای اولین بار در رتینوبلاستوم‌ها کشف گردید، اما امروزه معلوم شده است که ازدست‌رفتن این ژن به صورت هوموزیگوس رویداد نسبتاً شایعی در چندین تومور، شامل سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه و سرطان مثانه می‌باشد. بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم خانوادگی نیز در معرض خطر بسیار افزایش‌یافته‌ای برای ابتلا به استئوسارکوم‌ها و برخی از سارکوم‌های بافت نرم قرار دارند.

نقش RB، تنظیم نقطه واریسی G1/S است. سلول‌ها پیش از همانندسازی DNA بایستی از این گذرگاه [نقطه واریسی G1/S] گذر کنند. اگرچه همه فازهای چرخه سلولی بسیار دقیق و پایش شده است اما به لحاظ اهمیت، نقطه واریسی G1/S جایگاه ویژه‌ای دارد. در فاز G1، پیام‌های گوناگون به هم ملحق می‌شوند تا مشخص کنند که آیا سلول چرخه سلولی را ادامه دهد یا اینکه تمایز بیابد. محصول ژن RB - یعنی پروتئین RB - نوعی پروتئین اتصال‌یابنده به DNA است که کانونی برای الحاق این پیام‌ها به شمار می‌رود و این عمل نهایت به وسیله تغییر وضعیت فسفریلاسیون RB انجام می‌شود. پیام‌هایی که باعث متوقف شدن چرخه سلولی شوند منجر می‌شوند که RB در وضعیت هیپوفسفریله خود باقی بماند.

برای اینکه به این نقش حیاتی RB پی ببریم، بهتر است که مکانیسم‌های پیش‌برنده گذر از G1 به S را مرور کنیم:

• آغاز تکثیر DNA نیازمند فعالیت مجموعه سیکلین CDK2/E بوده و بیان سیکلین E وابسته به خانواده E2F (از عوامل رونویسی) است. در مرحله G1، RB در شکل هیپوفسفریک فعال خود بسر می‌برد و بیان آن به عوامل رونویسی خانواده E2F وابسته است و سبب مهار رونویسی سیکلین E می‌شود. RB هیپوفسفریله رونویسی با واسطه E2F را حداقل به دو روش مهار می‌کند (شکل ۲۰-۶). ابتدا، E2F شکسته می‌شود و از تعامل با سایر فعال‌کننده‌های رونویسی جلوگیری می‌شود. سپس RB پروتئین‌های شکل‌دهنده نظیر هیستون و استئولات و

D، CKD4 و RB). به علاوه، پروتئین‌های تغییر شکل دهنده بسیاری از DNA ویروس‌های انسان و حیوان تا حدی با خنثی‌سازی فعالیت‌های مهارکننده رشد RB عمل می‌کنند. به عنوان مثال پروتئین E7 پاپیلوویروس (HPV) به شکل هیپوفسفریله RB اتصال می‌یابد. پروتئین RB که نمی‌تواند به عامل رونویسی E2F متصل شود، از نظر ساختاری حذف شده و سبب رشد بدون کنترل سلول می‌گردند.

### خلاصه

#### ژن RB: حاکم چرخه سلولی

- همچون سایر ژن‌های سرکوبگر تومور برای ایجاد سرطان، هر دو کپی RB بایستی غیر عملکردی شود.
- در موارد رتینوبلاستوم خانوادگی، یک کپی معیوب از RB در رده زایا وجود دارد، بنابراین برای غیر عملکردی کردن کامل RB، تنها یک جهش سوماتیک نیاز است.
- RB اثرات ضد تکثیری خود را با کنترل انتقال مرحله  $G_1$  به S القا می‌کنند. شکل فعال RB هیپوفسفریله است و به عامل رونویسی E2F متصل می‌شود. این تعامل، رونویسی ژن‌های شبیه سیکلین E را که برای مضاعف‌سازی DNA لازمند مهار می‌کند و بنابراین سلول‌ها در مرحله  $G_1$  متوقف می‌شوند.
- پیام‌های عامل رشد به بیان سیکلین D، فعال شدن مجموعه سیکلین D-CDK4/6، غیرفعال‌سازی RB توسط فسفوریلاسیون و بنابراین آزادسازی E2F می‌انجامد.
- فقدان کنترل چرخه سلولی اساس تغییر شکل بدخیمی است. تقریباً همه سرطان‌ها نقطه کنترل  $G_1$  را از طریق جهش RB یا ژن‌هایی تأثیرگذار بر عملکرد RB نظیر سیکلین D، CDK4 و CDKI ناتوان می‌نمایند.
- بسیاری از DNA ویروس‌های انکوژن نظیر HPV، پروتئین‌هایی را کدگذاری می‌کنند (نظیر E7) که به RB اتصال یافته و آن را غیرعملکردی می‌سازند.

#### ژن TP53: نگهبان ژنوم

ژن سرکوبگر تومور TP53 یکی از شایع‌ترین ژن‌هایی است که در سرطان‌های انسان دچار جهش می‌شوند. ژن p53 که نوعی فاکتور رونویسی است، با سه مکانیسم مانع تغییر شکل بدخیم می‌شود: فعال‌سازی توقف موقت چرخه سلولی (مرحله سکون)، القای توقف دائمی چرخه سلولی (مرحله پیری) و ایجاد مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز). اگر RB را "حسگر" پیام‌های خارجی

- این حالت با پیام‌های میتوززا تغییر می‌کند. پیام‌های عامل رشد به بیان سیکلین D و فعالیت مجموعه D-CDK4/6 می‌انجامد. سطح فعالیت D-CDK4/6 به وسیله‌ای آنتاگونیست‌هایی نظیر P16 تعدیل می‌شود. P16 خود سوژه‌ای برای تنظیم رشد به وسیله مهارکننده‌های رشدی نظیر  $TGF-\beta$  است. (عمل  $TGF-\beta$ ، تعیین آستانه‌ای برای پاسخ‌های میتوززا است). اگر تحریک به اندازه کافی قوی باشد، مجموعه D-CDK4/6، RB را فسفریله و غیرفعال کرده و E2F آزاد می‌شود. E2F آزاد شده ژن‌های هدف را تحت القای خود قرار می‌دهد (مانند سیکلین E). سپس مجموعه‌های سیکلین CDK/E همانندسازی DNA و پیشرفت چرخه سلولی را تحریک می‌کنند. هنگامی که سلول وارد فاز S می‌شود، بدون تحریک فاکتورهای رشد بیشتر، خود را مهبای تقسیم می‌کند. طی فاز M، گروه‌های فسفات، به وسیله فسفاتازهای سلولی از RB برداشته شده و فرم هیپوفسفریله RB باز تولید می‌شود.
- E2F تنها هدف RB نمی‌باشد. پروتئین تطبیق‌پذیر RB به عوامل رونویسی متنوعی که تمایز سلولی را تنظیم می‌کنند، اتصال می‌یابد. برای مثال، RB عوامل رونویسی میوسیت، آدیپوسیت، ملانوسیت و اختصاصی ماکروفاژ را تحریک می‌کند. بنابراین، مسیر Rb کنترل پیشرفت چرخه سلولی را در مرحله  $G_1 - G_0$  با فرآیند تمایز همراه می‌کند؛ این امر توضیحی است بر اینکه تمایز چگونه با خروج سلول از چرخه سلولی مرتبط است.

با توجه به نقش مرکزی RB در کنترل چرخه سلولی، این سؤال مطرح می‌شود که چرا RB در همه سرطان‌ها جهش نمی‌یابد. جهش دیگر ژن‌های کنترل‌کننده فسفوریلاسیون RB از اثرات فقدان RB تقلید نموده و این ژن‌ها در بسیاری از سرطان‌ها که RB طبیعی دارند، جهش می‌یابد. برای مثال، فعالیت جهشی CDK4 یا بیان بیش از حد سیکلین D با تسهیل فسفوریلاسیون RB و غیرفعال‌سازی آن سبب تکثیر سلولی می‌شود. در حقیقت، سیکلین D در بسیاری از تومورها بیش از حد ظاهر می‌شود که به علت تقویت یا جابجایی ژن سیکلین D1 است. غیرفعال‌سازی جهشی CDK1 چرخه سلولی را با فعالیت تنظیم نشده سیکلین / CDK پیش می‌برد. همانطور که در بالا اشاره شد، ژن  $CDKN2A$  که مهارکننده CDK P16 کد می‌کند، هدف بسیار شایع غیرفعال‌سازی به وسیله حذف یا جهش، در بسیاری از تومورهای انسانی است.

واقعۀ اصلی فقدان کنترل چرخه سلولی طوری تغییر شکل بدخیمی مرکزی است و حداقل یکی از ۴ تنظیم‌کننده کلیدی چرخه سلولی در غالب سرطان‌های انسانی جهش می‌یابد (P16، سیکلین

بدانیم، p53 را می‌توان به عنوان پایشگر مرکزی استرس داخلی در نظر گرفت که سلول‌های تحت استرس را به سوی یکی از این مسیر هدایت می‌کند.

انواع مختلفی از استرس‌ها می‌توانند مسیرهای پاسخ p53 را تحریک نمایند، از جمله آنوکسی، تحریک نامناسب رشدزا (مانند فعالیت لجام‌گسیخته MYC یا RAS)، و آسیب DNA. از طریق کنترل پاسخ به آسیب DNA، p53 نقش بسیار مهمی در حفظ سلامت ژنوم بازی می‌کند؛ توضیحات بعدی به روشن شدن این نقش کمک می‌کنند.

در سلول‌های سالم که تحت استرس قرار ندارند، p53 نیمه عمر کوتاهی دارد (۲۰ دقیقه). این نیمه عمر کوتاه به دلیل همراهی با MDM2 (پروتئینی که آن را هدف قرار داده و تخریب می‌کند) است. هنگامی که به‌طور مثال سلول به دلیل آسیب به DNA تحت استرس قرار دارد، "حسگرهایی" که شامل پروتئین کینازهایی مثل ATM (جهش‌یافته آتاکسی تلانژکتازی) هستند فعال می‌شوند. این کمپلکس‌های فعال شده تغییرات پس از ترجمه در p53 را کاتالیز می‌کنند. این تغییرات سبب آزاد شدن p53 از MDM2 و افزایش نیمه عمر آن و بهبود توانایی آن در تحریک رونویسی از ژن‌های هدف می‌شوند. صدها ژن مختلف شناسایی شده‌اند که رونویسی آنها توسط p53 تحریک می‌شود. این ژن‌ها تغییر شکل نئوپلاستیک را با سه مکانیسم سرکوب می‌کنند:

- توقف چرخه سلولی با واسطه p53 را می‌توان به عنوان پاسخ اولیه به آسیب DNA در نظر گرفت (شکل ۲۱-۶). این امر در انتهای مرحله G<sub>1</sub> رخ می‌دهد و عمدتاً به وسیله نسخه‌برداری از ژن CDKI، یعنی CDKN1A، که وابسته به p53 است انجام می‌شود. همان‌گونه که قبلاً شرح داده شد، ژن CDKN1A کمپلکس‌های سیکلین / CDK را مهار می‌کند و از فسفریلاسیون RB که برای ورود سلول‌ها به مرحله G<sub>1</sub> ضروری است جلوگیری می‌نماید. چنین وقفه‌ای در چرخه سلولی اثرات مفیدی به همراه دارد، چراکه به سلول "فرصت نفس کشیدن" می‌دهد تا آسیب‌های وارد شده به DNA را ترمیم نماید. p53 همچنین با القای پروتئین‌های خاصی نظیر GADD45 (توقف رشد و آسیب DNA) که به ترمیم DNA کمک می‌کند، این روند را تقویت می‌نماید. اگر آسیب DNA با موفقیت ترمیم شود، p53 نسخه‌برداری از MDM2 را افزایش می‌دهد، و ماده اخیر موجب کاهش p53 می‌گردد و انسداد چرخه سلول را از میان برمی‌دارد. چنانچه در حین این وقفه آسیب DNA با موفقیت ترمیم نشود، p53 ممکن است سلول را به سمت پیری یا آپوپتوزر سوق دهد.

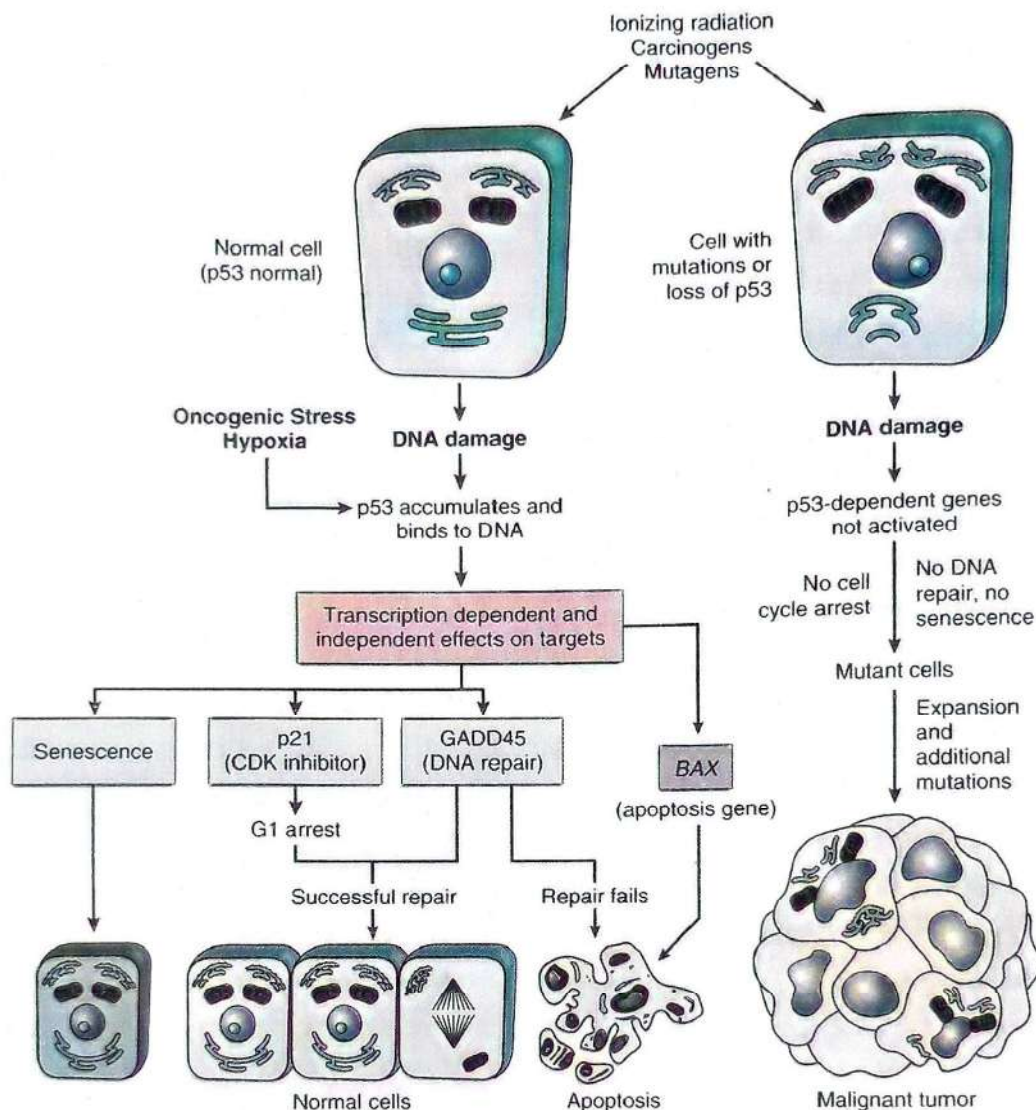
- القای مرحله پیری توسط p53 نوعی توقف دائمی چرخه سلول

است و با تغییرات اختصاصی در ریخت‌شناسی و بیان ژنی که آن را از مرحله سکون یا توقف برگشت‌ناپذیر متمایز می‌سازد، همراه می‌باشد. مرحله سکون نیازمند فعالیت p53 و/یا RB و بیان واسطه‌های آنها از جمله CDKIs است. این نوع توقف سلولی به‌طور کلی برگشت‌ناپذیر است اگرچه نیازمند بیان مستمر p53 می‌باشد. مکانیسم‌های مرحله سکون هنوز مشخص نشده‌اند، اما به نظر می‌رسد که با تغییرات کلی کروماتین همراهند که به‌طور مؤثر و دائمی بیان ژنی را دستخوش تغییر می‌سازند.

- آپوپتوز القا شده توسط p53 با نقایص برگشت‌ناپذیر DNA مکانیسم حفاظتی نهایی تغییر شکل بدخیمی است. واسطه‌های این واکنش بر ژن‌های پیش آپوپتوزی نظیر BAX و PUMA هستند (بعداً شرح داده خواهند شد).

به‌طور خلاصه، p53 از طریق مکانیسم‌های ناشناخته‌ای آسیب DNA را حس می‌کند و به وسیله ایجاد توقف در مرحله G<sub>1</sub> و القای ژن‌های ترمیم‌کننده DNA، به ترمیم DNA کمک می‌نماید. سلولی که دچار آسیب DNA شده است و قادر به ترمیم آن نیست، به وسیله p53 به سمت آپوپتوز یا پیری هدایت می‌شود (شکل ۲۱-۶). با توجه به این فعالیت‌ها، Tp53 را می‌توان به حق "پاسدار ژنوم" نامید. در صورت فقدان عملکرد p53، آسیب DNA ترمیم نمی‌شود، جهش‌ها در سلول‌های در حال تقسیم تثبیت می‌گردند، و سلول وارد راه بی‌بازگشتی می‌شود که به تغییر شکل بدخیمی منتهی می‌گردد.

اهمیت TP53 در کنترل سرطانزایی را می‌توان با توجه به این حقیقت دریافت که بیش از ۷۰٪ سرطان‌های انسان دارای نقصی در این ژن هستند، و در باقی سرطان‌ها نیز نقائصی در ژن‌های بالادست یا پایین دست p53 مشاهده می‌شود. ناهنجاری‌های دو آللی ژن TP53 عملاً در تمام انواع سرطان‌ها یافت می‌شود، از جمله کارسینوم‌های ریه، کولون، و پستان - که سه علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان هستند. در اکثر موارد، جهش‌های غیرفعال‌کننده‌ای که هر دو آلل p53 را درگیر می‌کنند در سلول‌های سوماتیک رخ می‌دهند. در سایر تومورها نظیر برخی سارکوم‌ها، ژن TP53 دست نخورده است اما به علت تقویت یا بیان بیش از حد ژن MDM2 (که نوعی مهارکننده قوی p53 را کد می‌کند)، عملکرد آن از دست رفته است. با شیوع کمتر، برخی از افراد یک آلل جهش‌یافته p53 را به ارث می‌برند؛ اختلال حاصله را سندرم لی-فرامنی می‌نامند. برخلاف بیماران که یک آلل جهش‌یافته RB را به ارث می‌برند، طیف تومورهایی که در بیماران مبتلا به سندرم لی-فرامنی ایجاد می‌شوند متنوع است: شایع‌ترین انواع این تومورها شامل سارکوم‌ها، سرطان پستان، لوئمی، تومورهای مغزی، و کارسینوم‌های قشر فوق



شکل ۶-۲۱ نقش p53 در حفظ یکپارچگی و سلامت ژنوم. فعال شدن p53 طبیعی به وسیله عوامل آسیب‌رسان به DNA یا به وسیله هیپوکسی، سبب توقف چرخه سلولی در G1 و القای ترمیم DNA، از طریق تنظیم مثبت نسخه‌برداری از ژن‌های مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین (p21) و CDKN1A و GADD45 می‌گردد. ترمیم موفقیت‌آمیز DNA به سلول‌ها امکان می‌دهد که چرخه سلولی را از سر بگیرند. اگر ترمیم DNA با موفقیت انجام نشود، فعال شدن ژن BAX به وسیله Tp53 القا شده و موجب پیشبرد آپوپتوز یا پیری می‌گردد. در سلول‌هایی که p53 وجود ندارد یا دچار جهش شده است، آسیب DNA موجب القای توقف چرخه سلولی یا ترمیم DNA نمی‌شود، در نتیجه سلول‌هایی که دچار آسیب ژنتیکی شده‌اند تکثیر پیدا می‌کنند، و در نهایت نئوپلاسم‌های بدخیمی را ایجاد می‌کنند.

(در مقایسه با جمعیت عمومی) تا سن ۵۰ سالگی، ۲۵ برابر بیشتر است. بر خلاف بیماری‌هایی که ژن معیوب RB را به ارث برده‌اند، طیف تومورهایی که در بیماران سندرم لی - فرامنی می‌تواند ایجاد شود بسیار گوناگون است. انواع شایع‌تر سرطان‌های ایجاد شده در این افراد: سارکوم‌ها، سرطان پستان، لوسمی، تومورهای مغزی و کارسینوم قشر آدرنال. در مقایسه با موارد تک‌گیر سرطان، افراد دارای سندرم لی - فرامنی، در سن پایین‌تری مبتلا می‌شوند ممکن است به چندین سرطان اولیه دچار شوند.

کلیوی هستند. در مقایسه با تومورهای تک‌گیر، تومورهای بیماران مبتلا به سندرم لی - فرامنی در سن پایین‌تری رخ می‌دهند، و بیماران مبتلا ممکن است تومورهای اولیه متعددی داشته باشند.

همانند رتینوبلاستوم خانوادگی، به ارث بردن یک آلل جهش‌یافته Tp53، افراد را در معرض بدخیمی قرار می‌دهد، چراکه تنها یک "ضربه" دیگر برای غیرفعال‌سازی ژن کافی است. احتمال ایجاد تومور بدخیم در افراد دارای سندرم لی - فرامنی

همانند پروتئین رتینوبلاستوم، p53 طبیعی نیز می‌تواند توسط برخی ویروس‌های DNA دار فاقد کارکرد شود. پروتئین‌های کد شده توسط HPV های انکوژنیک، ویروس هپاتیت B (HBV)، و احتمالاً ویروس ایشیتین - بار می‌توانند به پروتئین‌های p53 طبیعی متصل شده و کارکردهای حفاظتی آنها را خنثی کنند. بدین ترتیب، ویروس‌های DNA دار می‌توانند دو تا از ژن‌های سرکوبگر توموری که بهتر از همه شناخته شده‌اند یعنی p53 و Rb را، براندازند.

## خلاصه

### ژن TP53: نگهبان ژنوم

- پروتئین TP53 نمایشگر مرکزی استرس سلولی است و با آنوکسی، پیام‌رسانی نامناسب انکوژن یا آسیب DNA فعال می‌شود. p53 فعال شده بیان و فعالیت ژن‌های دخیل در توقف چرخه سلولی، ترمیم DNA، مرحله سکون و آپوپتوز را کنترل می‌کند.
- آسیب DNA در فسفریلاسیون و فعالیت p53 می‌انجامد. p53 فعال شده سبب رونویسی (p21) CDKN1A می‌شود که از فسفریلاسیون RB جلوگیری می‌کند و لذا سبب بلاک مرحله G<sub>1</sub>-S در چرخه سلولی می‌شود. این توقف به سلول اجازه می‌دهد تا DNA را ترمیم کند.
- اگر آسیب DNA ترمیم نشود، p53 مرحله پیری یا آپوپتوز را القا می‌کند.
- در ۷۰٪ تومورهای انسان، فقدان هموزیگوت p53 وجود دارد. مبتلایان به سندرم نادر لی - فرامنی یک کپی ناقص توالی ژنی را به ارث برده و کپی دوم در بافت‌های سوماتیک از بین می‌رود. این بیماران مستعد انواع تومورها هستند.
- p53 نیز نظیر Rb با اتصال به پروتئین‌های کد شده توسط DNA ویروس‌های انکوژن نظیر HPV توانایی خود را از دست می‌دهند.

### مسیر عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا

علی‌رغم اطلاعات زیاد موجود درباره روندهایی که ترمزهایی در چرخه سلولی ایجاد می‌کنند، مولکول‌هایی که پیام‌های ضد تکثیر را به سلول‌ها می‌فرستند کمتر شناخته شده‌اند. شناخته‌شده‌ترین این مولکول‌ها TGF- $\beta$  است که عضوی از یک خانواده فاکتورهای رشد دیمری می‌باشد و اعضای دیگر آن، اکتیوین‌ها و پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان هستند. در اکثر

سلول‌های طبیعی اپی‌تلیال، اندوتلیال، و خونساز، TGF- $\beta$  به صورت یک مهارکننده قوی تکثیر عمل می‌کند. این ماده از طریق اتصال به دو گیرنده، موسوم به انواع I و II، فرآیندهای سلولی را تنظیم می‌کند. دیمریزاسیون گیرنده از طریق اتصال به لیگاندها منجر به آبشاری از وقایع می‌شود که به فعال‌سازی رونویسی CDKs و مهار فعالیت رشد و نیز سرکوب ژن‌های محرک رشد از جمله MYC، و CDK4 می‌شود.

در بسیاری از اشکال سرطان، اثرات مهارکننده رشد مسیرهای TGF- $\beta$ ، به علت بروز جهش‌هایی در مسیرهای انتقال پیام TGF- $\beta$  مختل می‌شوند. این جهش‌ها ممکن است گیرنده TGF- $\beta$  نوع II را تحت تأثیر قرار دهند و یا مولکول‌های SMAD را درگیر سازند که در انتقال پیام‌های ضد تکثیر از گیرنده به هسته سلول نقش دارند. جهش‌هایی که گیرنده نوع II را درگیر می‌کنند در سرطان‌های کولون، معده، و اندومتر مشاهده می‌شوند. غیرفعال‌شدن جهش SMAD4، که یکی از ۱۰ پروتئین دخیل در روند انتقال پیام TGF- $\beta$  است، در سرطان‌های لوزالمعده شایع است. با این حال، در سایر موارد سرطان، فقدان کنترل رشد وابسته به TGF- $\beta$  در سطحی پائین دست مسیر پیام‌رسانی مرکزی رخ می‌دهد، به‌طور مثال فقدان p21 و / یا بیان بیش از حد MYC. این سلول‌های توموری در ادامه از سایر عناصر برنامه القا شده توسط TGF- $\beta$  از جمله گریز - سرکوب سیستم ایمنی یا افزایش رگرایی جهت تسهیل پیشرفت تومور استفاده می‌کنند. بنابراین، TGF- $\beta$  می‌تواند از رشد تومور جلوگیری کند و یا آن را افزایش دهد که این امر بستگی به وضعیت سایر ژن‌ها در سلول دارد. در واقع همانطور که در آینده بحث خواهد شد، در بسیاری از تومورهای مرحله نهایی، پیام‌رسانی TGF- $\beta$  فرآیند تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیمال (EMT) را فعال می‌کند؛ این فرآیند مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلولی را افزایش می‌دهد.

### مهار تماسی NF2 و APC

هنگامی که سلول‌های سرطانی در محیط آزمایشگاه رشد می‌یابند، تکثیر آنها با تماس سلول‌ها با یکدیگر مهار نمی‌شود. یک تفاوت فاحش سلول‌های سرطانی این است که تکثیر سلول‌های طبیعی، هنگامی که این سلول‌ها، تک لایه‌های هم‌ریز تشکیل داده باشند، متوقف می‌شود. مکانیسم‌هایی که مهار تماسی را کنترل می‌کنند هنوز در حال کشف‌اند. ارتباطات سلول - سلول در بسیاری از بافت‌ها توسط تاملات هومودایمری میان پروتئین‌های خلال غشایی به نام کاده‌رین‌ها میانجی‌گری می‌شوند. E- کاده‌رین (E برای اپی‌تلیال) ارتباط سلول - سلول را در لایه‌های اپی‌تلیال میانجی‌گری می‌کند. دو مکانیسم برای

توضیح اینکه چگونه کادهرین E، مهار تماسی را حفظ می‌کند، شرح داده شده است:

- یک مکانیسم به وسیله ژن سرکوبگر تومور NF2، واسطه‌گری می‌شود. محصولات آن، نوروفیبرومین ۲ (که معمولاً به آن مرلین می‌گویند) در مسیر پیام‌رسانی‌ای که سبب حفظ مهار تماسی می‌شود، در پایین دست کادهرین ۴ فعالیت می‌کند. فقدان هموزیگوت NF2 موجب برخی تومورهای عصبی می‌شود و جهش‌های رده زایای NF2 موجب نوعی وضعیت مستعد تومور ارثی به نام نوروفیبروماتوز ۲ می‌شود.
- مکانیسم احتمالی بعدی‌ای که از طریق آن کادهرین E، مهار تماسی را تنظیم می‌کند، به توانایی آن در اتصال به  $\beta$ -کاتنین (نوعی پروتئین پیام‌رسان) مربوط است.  $\beta$ -کاتنین یک جزء کلیدی در مسیر پیام‌رسانی WNT است. مسیر WNT، مسیر گسترده‌ای است، از این رو هنوز نقش این مسیر در تنظیم مورفولوژی و آرایش لایه‌های سلول‌های اپی‌تلیال، به‌طور کامل فهم نشده است.

مهار تماسی کاهش می‌یابد.

APC به صورت یک ژن سرکوبگر توموری تیپیک رفتار می‌کند. افرادی که به صورت مادرزادی دارای یک آلل جهش‌یافته هستند، طی دوران نوجوانی یا سال‌های دهه ۲۰ زندگی خود، صدها تا هزاران پولیپ آدنوماتوز در کولون پیدا می‌کنند. تقریباً در تمام موارد، یک یا چند عدد از این پولیپ‌ها دچار تغییر شکل بدخیمی می‌شوند. همانند سایر ژن‌های سرکوبگر تومور، هر دو نسخه ژن APC می‌بایست از بین بروند تا تومور ایجاد شود. هنگامی که این اتفاق می‌افتد، آدنوما به وجود می‌آید. همان‌طور که بعداً شرح داده می‌شود، بروز سرطان کولون مستلزم جهش‌های دیگری نیز هست. جهش‌های APC در ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد تک‌گیر سرطان کولون مشاهده می‌شوند. مواردی از سرطان‌های کولون که دارای ژن‌های APC طبیعی هستند، جهش‌های فعال‌کننده‌ای در بتا - کاتنین دارند که آنها را نسبت به اثرات تخریبی APC مقاوم می‌سازد.

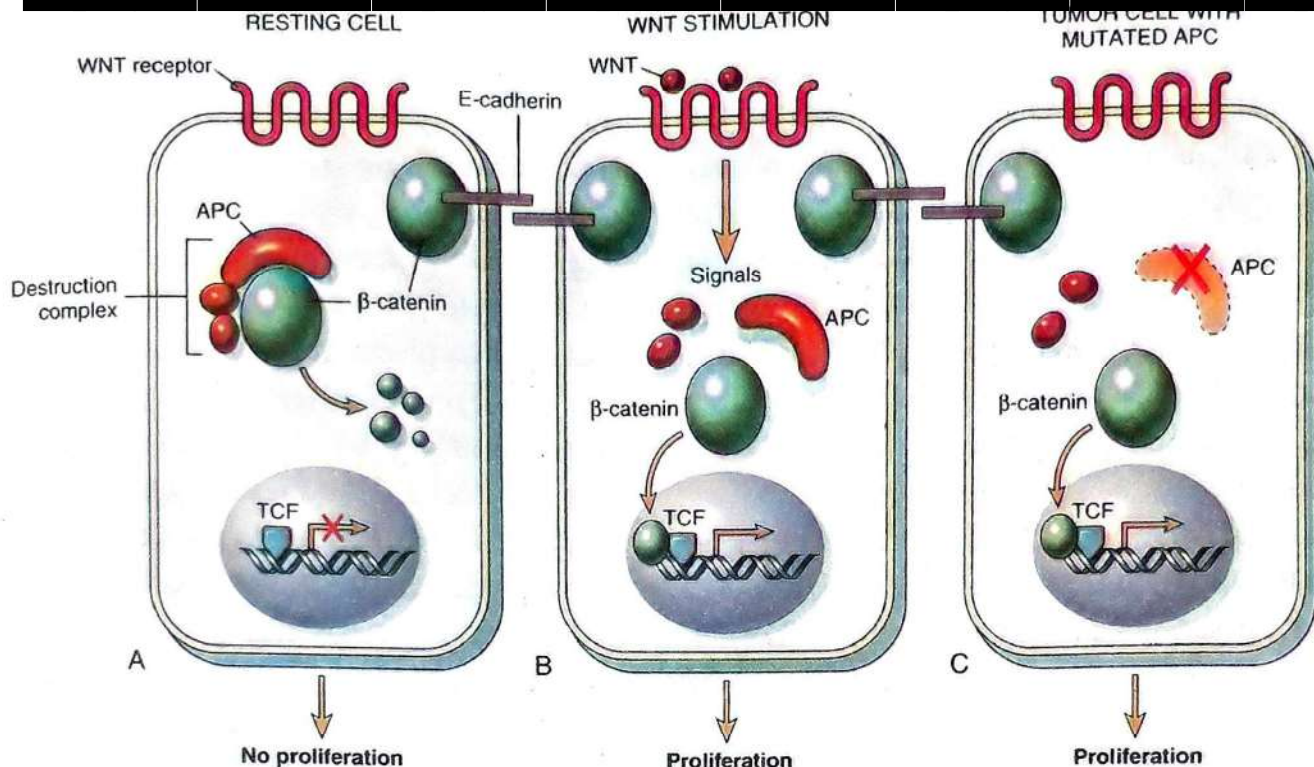
## خلاصه

### عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا و مسیرهای APC بتا-کاتنین

- $\beta$ -TGF با فعال نمودن ژن‌های مهارکننده رشد از جمله CDKs و سرکوب ژن‌های پیشبرنده رشد از جمله MYC و سیکلین‌ها سبب مهار تکثیر بسیاری از سلول‌ها می‌گردد.
- عملکرد  $\beta$ -TGF در بسیاری از تومورها توسط جهش گیرنده (کولون، معده و اندومتر) یا غیر فعال‌سازی جهشی ژن‌های SMAD که پیام‌رسانی  $\beta$ -TGF را القا می‌کنند (لوزالمعده)، سرکوب می‌گردد.
- ژن APC فعالیت‌های ضد تکثیری خود را با تنظیم تخریب پروتئین سیتوپلاسمی  $\beta$ -کاتنین بیان می‌کند. با فقدان APC، بتا - کاتنین تخریب نمی‌شود و وارد هسته شده، در آنجا به عنوان عامل رونویسی پیشبرنده رشد، اثر می‌کند.
- در سندرم پولیپ آدنوماتوز، به ارث رسیدن جهش یک رده ژنی APC سبب ایجاد صدها پولیپ کولون در جوانی می‌شود. یک یا بیشتر این پولیپ‌ها به سرطان کولون منتهی می‌شوند. فقدان سوماتیک هر دو آلل ژن APC در تقریباً ۷۰٪ سرطان‌های تک‌گیر کولون مشاهده می‌شود.

از طریق نوعی بیماری ارثی به نام APC<sup>1</sup> می‌توان متوجه اهمیت کادهرین E و B کاتنین شد. مشخصه این بیماری، ایجاد پولیپ‌های آدنوماتوز متعدد در کولون است که این پولیپ‌ها، شانس زیادی برای تغییر شکل به سرطان‌های کولون دارند. در این پولیپ‌ها، همیشه فقدان نوعی ژن سرکوبگر تومور به نام APC (هم اسم بیماری نام‌گذاری شده است) دیده می‌شود. APC به شیوه‌ای غیرمعمول، اثرات ضد تکثیری القا می‌کند. APC نوعی پروتئین سیتوپلاسمی کد می‌کند که عملکرد غالب آن، پیشبرد تجزیه  $\beta$ -کاتنین است. علاوه بر کادهرین E-متصل‌شونده،  $\beta$ -کاتنین نیز، یک جزء کلیدی مسیر پیام‌رسانی WNT است (شکل ۲۲-۶). WNT، فاکتورهای محلولی‌اند که به گیرنده‌های WNT متصل می‌شوند، سپس این گیرنده‌ها، پیام‌هایی را مخابره می‌کنند که از تجزیه  $\beta$ -کاتنین، به واسطه APC، جلوگیری می‌کند و به  $\beta$ -کاتنین اجازه می‌دهد که به هسته رفته به عنوان فعال‌کننده رونویسی فعالیت کند. در سلول‌هایی که در حالت سکون‌اند و مواجهه‌ای با WNT ندارند،  $\beta$ -کاتنین سیتوپلاسمی، به وسیله کمپلکس تخریبی، تجزیه می‌شود (APC جزئی از این کمپلکس است). در نبود APC (مثلاً در سرطان‌های کولون)، تجزیه  $\beta$ -کاتنین انجام نمی‌شود و پاسخ‌های پیام‌رسانی WNT، حتی در نبود فاکتورهای WNT، به طرز نامتناسب، فعال است. در اپی‌تلیوم کولون، این امر منجر به افزایش رونویسی ژن‌های محرک رشد می‌شود (ژن‌های نظیر سیکلین D1 و MYC و همچنین تنظیم‌کننده‌های رشدی نظیر TWIST و SLUG) و در نهایت با افزایش بیان یک سری ژن‌ها،

1- adenomatous polyposis coli



شکل ۲۲-۶ نقش APC در تنظیم ثبات و عملکرد بتا-کاتنین. APC و  $\beta$ -کاتنین اجزای مسیر انتقال پیام WNT هستند. (A) در سلول‌های در حال استراحت (که در معرض WNT نیستند)،  $\beta$ -کاتنین یک کمپلکس ماکرومولکولی حاوی پروتئین APC تشکیل می‌دهد. این کمپلکس سبب تخریب  $\beta$ -کاتنین می‌شود، و سطح  $\beta$ -کاتنین در داخل سلول پایین است. (B) هنگامی که سلول‌ها به وسیله مولکول‌های ترشح شده WNT تحریک می‌شوند، کمپلکس تخریبی مذکور غیرفعال می‌شود، تخریب  $\beta$ -کاتنین رخ نمی‌دهد، و سطوح سیتوپلاسمی آن افزایش می‌یابند؛  $\beta$ -کاتنین به هسته تغییر مکان می‌دهد، و در آنجا به TCF متصل می‌شود؛ TCF یک عامل نسخه‌برداری است که چند ژن دخیل در چرخه سلولی را فعال می‌کند. (C) هنگامی که APC دچار جهش می‌شود یا وجود ندارد، تخریب  $\beta$ -کاتنین رخ نمی‌دهد،  $\beta$ -کاتنین به هسته جابه‌جا می‌شود، و در فعال کردن ژن‌های پیش‌برنده چرخه سلولی شرکت می‌کند، و سلول‌ها به گونه‌ای رفتار می‌کنند که گویی تحت تحریک مداوم به وسیله مسیر WNT قرار دارند.

### تغییر متابولیسم سلولی

این کشف واربرگ برای سالیان متمادی نادیده گرفته شد ولی در دهه گذشته، یکی از فعال‌ترین زمینه‌ها برای تحقیقات سرطان بود. مسیرهای متابولیک (همانند مسیرهای پیام‌رسانی) در سلول‌های نرمال و سرطانی هنوز هم تا حدی مبهم است و جزئیات بسیار پیچیده در این زمینه وجود دارد؛ چه مزیتی برای سلول‌های ساده در بطن اثر واربرگ وجود دارد؛ چه مزیتی برای سلول‌های سرطانی دارد که به جای فسفریلاسیون هوازی (که به ازای هر مولکول گلوکز ۳۶ مولکول ATP تولید می‌کند) به گلیکولیز غیر مؤثر (به ازای هر مولکول گلوکز ۲ مولکول ATP) وابسته شده‌اند؟ در حالی که در حال فکر کردن به پاسخ این سؤال هستیم بایستی توجه داشته باشیم که سلول‌های نرمالی که به سرعت تکثیر می‌یابند نیز به تخمیر بی‌هوازی متکی‌اند (از جمله بافت‌های جنینی و لنفوسیت‌هایی که در حالت پاسخ ایمنی‌اند). بنابراین "متابولیسم واربرگ" مختص سرطان نیست بلکه ویژگی عمومی سلول‌های در حال رشد است.

حتی در حضور اکسیژن فراوان، سلول‌های سرطان، نوع متمایزی از متابولیسم سلولی از خود بروز می‌دهند که مشخصه آن میزان بالای برداشت گلوکز و افزایش تبدیل گلوکز به لاکتوز (تخمیر) از طریق مسیر گلیکولیتیک است. این پدیده را اثر واربرگ یا گلیکولیز هوازی می‌نامند (در حقیقت Otto Warburg در سال ۱۹۳۱ به خاطر این کشف، به دریافت جایزه نوبل نایل شد). به لحاظ بالینی، از این "اشتهای گلوکز" تومور، برای نمایان‌سازی تومورها از طریق اسکن PET استفاده می‌شود. در این اسکن، به بیماران  $^{18}\text{F}$ -فلورودئوکسی‌گلوکز تزریق می‌شود و این مشتق گلوکز، به صورت ترجیحی توسط سلول‌های تومور برداشته می‌شود (همچنین توسط بافت‌هایی که به‌طور فعال تقسیم می‌شوند - نظیر مغز استخوان - نیز برداشت می‌شود). اغلب تومورها، PFT مثبت‌اند و آنهایی که به سرعت رشد می‌کنند، به‌طور مشخص‌تری، اسکن PET‌شان مثبت می‌شود.

• پیام‌رسانی گیرنده عامل رشد. علاوه بر مخابره پیام‌های رشد به هسته، پیام‌هایی که از گیرنده‌های فاکتور رشد مخابره می‌شود، موجب افزایش برداشت گلوکز و مهار فعالیت پیروات کیناز نیز می‌گردد. پیروات کیناز، آخرین مرحله مسیر گلیکولیز را کاتالیز می‌کند (یعنی تبدیل فسفوانول پیروات به پیروات). این اثر مهاری موجب ساخته شدن واسطه‌های گلیکولیتیک بالادست می‌شود که این واسطه‌ها برای سنتز DNA، RNA و پروتئین مصرف می‌شوند.

• پیام‌رسانی RAS. پیام‌های پایین‌دست RAS، موجب افزایش فعالیت انتقال‌دهنده‌های گلوکز و چند برابر شدن آنزیم‌های گلیکولیتیک می‌شوند و در نتیجه این امر، گلیکولیز افزایش می‌یابد. این افزایش گلیکولیز، سبب ورود واسطه‌های میتوکندریایی به مسیرهایی می‌شود که به سنتز لیپید منجر می‌گردند. همچنین گلیکولیز سبب تحریک فاکتورهای لازم برای سنتز پروتئین نیز می‌گردد.

• MYC. همان‌طور که پیشتر ذکر شد، مسیرهای محرک رشد سبب افزایش بیان فاکتور رونویسی MYC می‌گردند که این MYC سبب تغییر در بیان ژن‌هایی می‌گردد که در متابولیسم آنابولیک و رشد سلولی نقش دارند. در میان این ژن‌هایی که توسط MYC تنظیم می‌گردند، چندین آنزیم گلیکولیتیک و گلوتامیناز وجود دارد. این آنزیم‌ها برای استفاده میتوکندری از گلوتامین (یک منبع کلیدی ترکیبات کربن که برای بیوسنتز مصالح سلولی مورد نیاز است) الزامی‌اند.

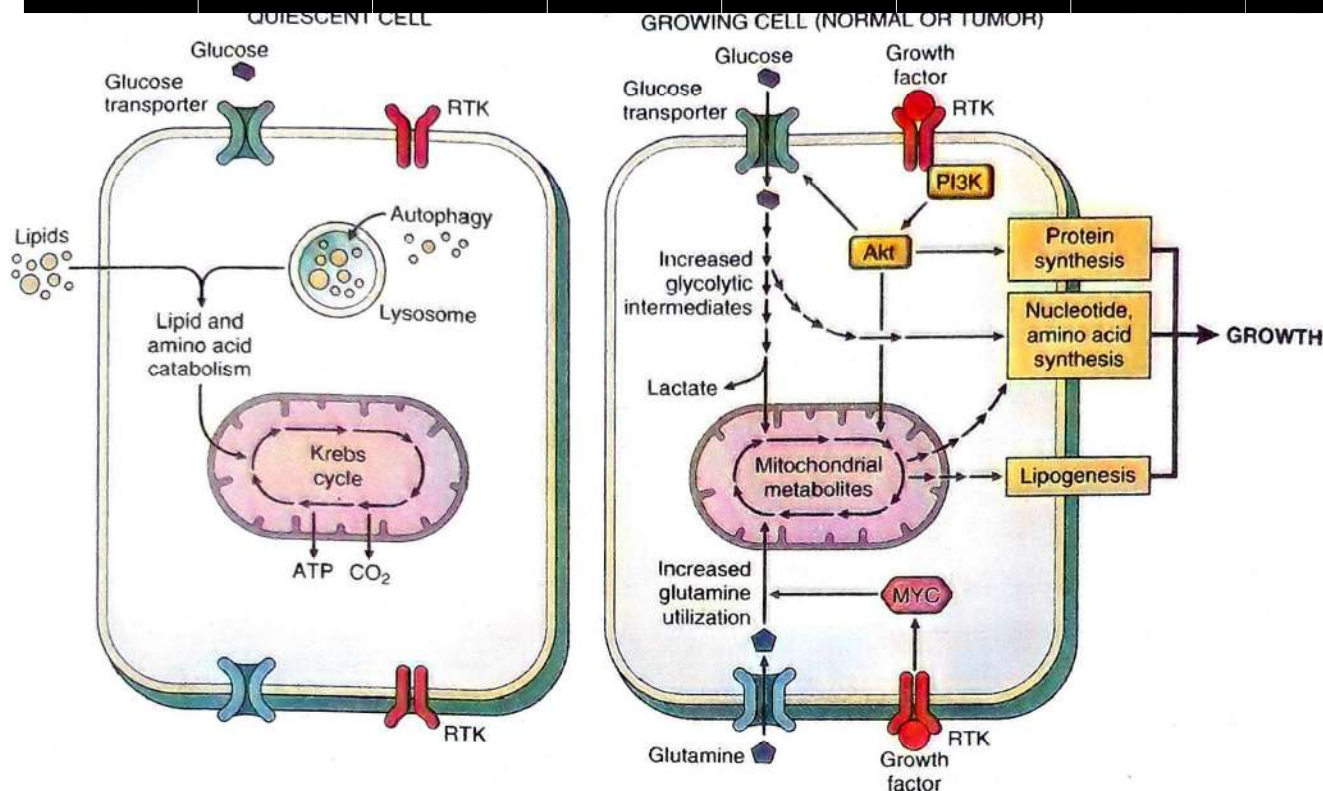
روی دیگر سکه این است که سرکوبگر تومور، اغلب مسیرهای متابولیک‌های رشد سلول را مهار می‌کنند. پیش‌تر صحبت کردیم که سرکوبگرهای تومور NF1 و PTEN با اثر بر پیام‌های پایین‌دست گیرنده‌های رشد و RAS، اثر "ترمز" مانند خود را ایفا کرده و از این طریق به مقابله با اثر واربروگ بر می‌آیند. در واقع احتمالاً بیشتر (و شاید همه) سرکوبگرهای تومور از این طریق با اثر واربروگ مقابله می‌کنند. به عنوان مثال، p53 که احتمالاً مهم‌ترین سرکوبگر تومور است موجب تنظیم افزایشی ژن‌هایی می‌شود که برداشت گلوکز، گلیکولیز، لیپوژنز و تولید NADPH را مهار می‌کنند (NADPH، کوفاکتوری الزامی برای بیوسنتز ماکرومولکول‌ها است). بنابراین روشن است که عملکرد بسیاری از انکوپروتئین‌ها و سرکوبگرهای تومور با متابولیسم سلولی پیوند خورده است.

علاوه بر اثر واربروگ، دو لینک ارتباط دیگر بین متابولیسم سلول و سرطان وجود دارد که شایستهٔ مختصری توضیح است: اتوافازی (خودخواری) و مجموعه‌ای از جهش‌ها که به تولید انکو-متابولیت‌ها منجر می‌شود.

پاسخ این پرسش، ساده است: گلیکولیز بی‌هوازی، واسطه‌های متابولیکی‌ای را برای سلول‌های تقسیم‌شونده فراهم می‌کند که برای ساخت اجزای سلولی مورد نیاز است در حالی که فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی این مصالح را فراهم نمی‌کند. اگر در نظر بگیریم که سلول‌های در حال رشد چه نیازهای مهم و فراوان بیوسنتتیکی دارند - این سلول‌ها پیش از تقسیم به دو سلول دختر بایستی همه اجزای سلولی اعم از DNA، RNA، پروتئین، چربی و ارگانل‌ها را دو برابر کنند - پاسخ دادن به سؤال موردنظر ساده‌تر می‌شود. فسفریلاسیون اکسیداتیو با وجود اینکه ATP فراوانی ایجاد می‌کند اما قادر به تولید هیچ ماده کربن‌داری که در ساخت سلول استفاده شود نیست. حتی سلول‌های که از لحاظ رشدی فعال نیستند نیز بایستی برای سنتز ماکرومولکول‌هایی که برای بقای سلول مورد نیاز است، برخی واسطه‌های متابولیکی را از طریق مسیرهایی غیر از فسفریلاسیون هوازی تولید کنند.

متقابلاً، در سلول‌هایی که در حال رشد و تکثیراند، تنها درصد کمی از گلوکز سلولی در مسیر فسفریلاسیون اکسیداتیو (هوازی) قرار می‌گیرد، به نحوی که به‌طور میانگین در این سلول‌ها، به ازای مصرف هر مولکول گلوکز حدود ۴ مولکول ATP تولید می‌شود. این تعادل (میزان بالای تخمیر بی‌هوازی، به‌علاوه اندکی فسفریلاسیون هوازی) برای رشد، بهترین است. در نتیجه بایستی که سلول‌های در حال رشد وابسته به متابولیسم میتوکندریایی باشند. با این حال، نقش اصلی میتوکندری در سلول‌های در حال رشد، تولید ATP نیست، بلکه انجام واکنش‌هایی است در جهت تولید واسطه‌های متابولیکی و این واسطه‌های متابولیکی به عنوان مصالحی جهت سنتز اجزای سلولی به کار می‌روند. به عنوان مثال بیوسنتز لیپید، نیازمند استیل کوآ است و استیل کوآ از واسطه‌هایی نظیر سیترات - که در میتوکندری تولید می‌شود - ایجاد می‌گردد.

اما چه عاملی آغازگر این برنامه‌ریزی مجدد متابولیسمی در سلول‌های بدخیم و طبیعی در حال رشد است. برنامه‌ریزی مجدد متابولیکی، به وسیلهٔ آبخارهای پیام‌رسانی پایین دست گیرنده‌های عوامل رشد (مسیرهایی که به‌طور شایع و یکسان توسط انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور سرطان‌ها دست خوش تغییر می‌شود) اتفاق می‌افتد. بنابراین، درحالی که در سلول‌های طبیعی در حال رشد، با پایان رشد، گلیکولیز بی‌هوازی کاهش می‌یابد، در سلول‌های سرطانی به علت عملکرد انکوژن‌ها و از دست رفتن عملکرد ژن‌های سرکوبگر تومور، این برنامه‌ریزی مجدد پایدار می‌ماند. برخی از این ارتباطات بین فاکتورهای پیام‌رسان محرک رشد و متابولیسم سلولی در شکل ۲۳-۶ آمده است و شامل موارد زیر می‌باشد:



شکل ۲۳-۶ متابولیسم و رشد سلول. سلول‌های در حالت سکون به‌طور عمده برای تولید ATP، متکی به چرخه کربس‌اند؛ در شرایط گرسنگی، اتوفاژی (خودخواری) نیز منبعی برای سوخت می‌گردد. در زمانی که سلول‌های نرمال تحت تأثیر محرک‌های رشد، برداشت گلوکزامین و گلوکز را افزایش دهند، مصالح سنتز نوکلئوتید، پروتئین و لیپید فراهم می‌گردد. در سرطان‌ها، جهش‌هایی که مسیرهای پیام‌رسانی فاکتور رشد و سایر فاکتورهای کلیدی نظیر MYC را درگیر می‌کند، موجب می‌شود که مسیرهای متابولیکی از تنظیم خارج شود. به این پدیده اثر واریورگ می‌گویند.

### اتوفاژی (خودخواری)

اتوفاژی وضعیتی از کمبود شدید مواد غذایی است که در آن سلول‌ها نه تنها رشد خود را متوقف می‌کنند بلکه از اندامک‌های خود، پروتئین‌ها و غشاهای خود به‌عنوان منبع کربن جهت تولید انرژی استفاده می‌کنند (فصل ۲). اگر این روشن تطابق شکست بخورد، سلول می‌میرد. سلول‌های تومور اغلب تحت شرایط محیطی مرزی قادر به رشدند، بدون اینکه اتوفاژی در آنها رخ دهد. این امر بیانگر این است که احتمالاً مسیرهای القاگر اتوفاژی در این سلول‌ها از کار افتاده است. در همین راستا، چند تا از ژن‌هایی که سبب پیشبرد اتوفاژی می‌شوند، سرکوبگر توموراند. اینکه آیا همیشه اتوفاژی برای سلول‌های سرطانی امری نامبارک است یا خیر، در حال تحقیق و بررسی است. به عنوان مثال ممکن است در شرایط کمبود شدید مواد غذایی، سلول‌های سرطانی از اتوفاژی استفاده کنند و در حالت "خوابیده" قرار گیرند؛ حالتی از خواب متابولیک که طی آن سلول‌ها در شرایط سخت، مدت طولانی زنده می‌مانند. این باور وجود دارد که این سلول‌ها می‌توانند نسبت به درمان‌هایی که سلول‌های در حال تقسیم را از

بین می‌برد، مقاومت داشته باشند و بنابراین ممکن است علتی برای شکست درمان باشند. بنابراین براساس نحوه تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی، ممکن است که اتوفاژی دوست یا دشمن سلول‌های سرطانی باشد.

### انگومتابولیت‌ها

یک گروه شگفت‌آور دیگر از تغییرات ژنتیکی که در توالی‌یابی ژنوم تومورها کشف شده است، آنزیم‌های جهش‌یافته‌ای است که در چرخه کربس فعالیت دارند. در این میان، ایزوسیترات دهیدروژناز جهش‌یافته، بیشتر مورد توجه قرار گرفته است و نوعی مکانیسم سرطان‌زایی جدید کشف شده است که به آن انگومتابولیسیم می‌گویند (شکل ۲۴-۶).

مراحل فرضی مسیر سرطان‌زایی IDH جهش‌یافته را در بر می‌گیرد:

- IDH دچار جهش می‌شود که طی آن جابه‌جایی آمینواسیدی در ریشه‌های منطقه فعال آنزیم رخ می‌دهد. در نتیجه این پروتئین جهش‌یافته نمی‌تواند همچون یک

سارکومها، از لحاظ اهمیت بالینی، از انجایی که پروتئینهای IDH جهش یافته، ساختاری تغییر یافته دارند، می توان داروهایی تولید کرد که IDH جهش یافته را مهار کنند ولی بر IDH طبیعی اثری نداشته باشند. این داروها، در حال حاضر بر بیماران سرطانی آزمایش شده است و اثرات درمانی قابل توجهی گذاشته است. این امر مثالی است از اینکه چگونه بررسی دقیق مکانیسمهای سرطان زایی می تواند به تولید داروهای ضد سرطان منتهی شود.

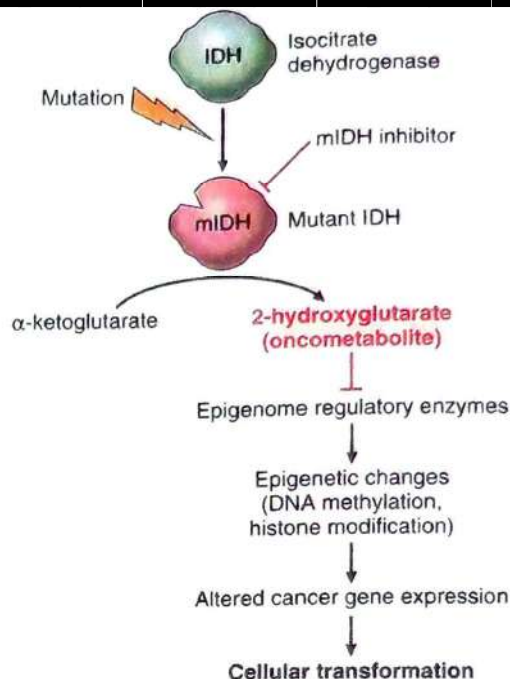
## خلاصه

### تغییر متابولیسم سلولی

- متابولیسم واریورگ، نوعی از متابولیسم محرک رشد است. این اثر که برتری گلیکولیز بر فسفریلاسیون اکسیداتیو است، در سلولهای نرمال به وسیله مواجهه با فاکتورهای رشد ایجاد می شود ولی در سرطان ها به علت برخی جهش ها به طور ثابت وجود دارد.
- بسیاری از انکو پروتئین ها، در متابولیسم واریورگ شرکت دارند یا آن را القا می کنند (نظیر RAS، MYC، گیرنده های عوامل رشد جهش یافته) و بسیاری از سرکوبگرهای تومور با آن مقابله می کنند (نظیر p53، NF1، PTEN).
- استرس می تواند سبب شود که سلول ها طی فرآیندی به نام اتوفاژی، اجزای سلولی خود را مصرف کنند. سلول های سرطانی ممکن است جهش هایی داشته باشند که از اتوفاژی جلوگیری کند یا ممکن است که از این فرآیند برای تأمین مواد غذایی و ادامه رشد و بقا استفاده کنند.
- برخی انکو پروتئین ها، نظیر IDH جهش یافته، به وسیله تولید سطوح بالای آنکومتابولیت ها عمل می کنند. این آنکومتابولیت ها، اپی ژنوم را تغییر می دهند و در نتیجه به تغییر در بیان ژن های انکوژن منتج می شوند.

### فرار از مرگ سلولی

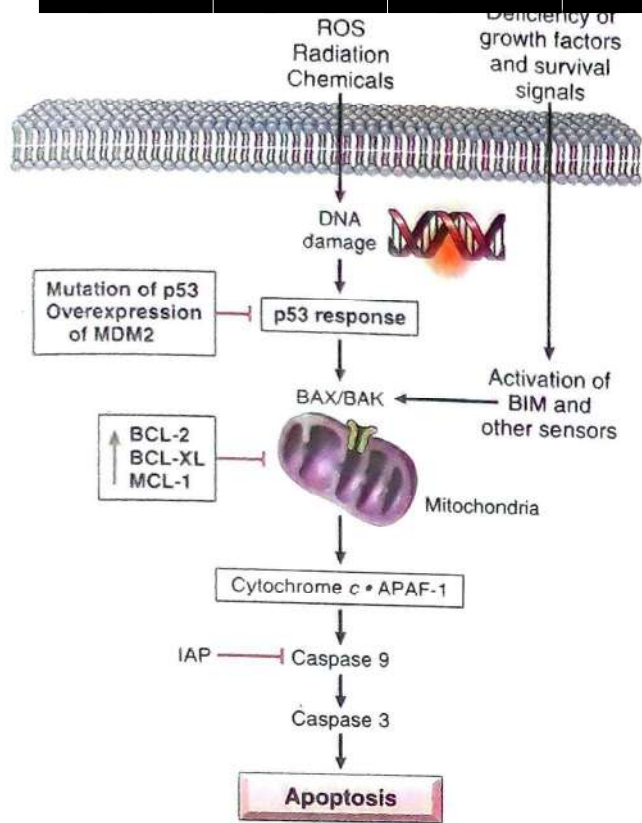
سلول های سرطانی، معمولاً محتوی جهش هایی در ژن های تنظیم کننده آپوپتوزاند که سلول ها را در برابر مرگ سلولی مقاوم می کنند. همان طور که در فصل ۲ بحث شد، آپوپتوز یا مرگ سلولی تنظیم شده به تبدیل سلول ها به اجرای تشکیل دهنده است که این اجرای و تکه های ایجاد شده بدون ایجاد التهاب توسط سلول های همسایه و فاگوسیت های پیشرفته مصرف



شکل ۶-۲۴ نحوه کنش آنکومتابولیت ۲-هیدروکسی گلو تارات (2-HG) در سلول های سرطان با ایزوسیترات دهیدروژناز جهش یافته (mTDH).

- ایزوسیترات دهیدروژناز عمل کند و در عوض نوعی توانایی آنزیمی جدید به دست می آورد که می تواند تولید ۲-هیدروکسی گلو تارات (2-HG) را کاتالیز کند.
- 2-HG موجب مهار چندین آنزیم عضو خانواده TET نظیر TET2 می شود.
- TET2 یکی از چندین فاکتوری است که متیلاسیون DNA را تنظیم می کند. همان طور که به خاطر دارید، متیلاسیون DNA نوعی تعدیل اپی ژنتیکی است که بیان نرمال ژن را کنترل می کند و اغلب در سرطان ها دچار تغییر می شود. طبق این مدل، از دست رفتن فعالیت TET2، منجر به الگوهای غیر طبیعی متیلاسیون DNA می شود.
- متیلاسیون غیر طبیعی DNA منجر به بدبینی (misexpression) در ژن های سرطانی می شود که هنوز ناشناخته است و در نتیجه آن ترانسفورماسیون سلولی و سرطان زایی رخ می دهد.

بنابراین طبق این سناریو، IDH جهش یافته، از طریق تولید 2-HG به عنوان انکو پروتئین عمل می کند و به این 2-HG تولید شده آنکومتابولیت می گویند. جهش های سرطانی IDH در مجموعه متنوعی از سرطان ها توصیف شده است، شامل بخشی از کلانژیوکارسینوم ها، گلیوم ها، لوسمی های میلوئید حاد و



خارجی که توسط گیرنده‌های مرگ FAS و لیگاند FAS تحریک می‌شود، و مسیر داخلی (که به مسیر میتوکندریایی نیز معروف است) که به وسیله اختلالاتی نظیر فقدان عوامل رشد و آسیب DNA تحریک می‌شود. در سلول‌های سرطانی استرس‌هایی وجود دارد که می‌تواند آغازگر آپوپتوز باشد (به خصوص آسیب DNA که دارند). این استرس‌ها هنگامی که تومورها تحت شیمی درمانی یا پرتو درمانی‌اند، چندین و چند برابر می‌شوند به نحوی که از طریق فعال کردن مسیرهای داخلی آپوپتوز، سلول‌های تومور را می‌کشند. بنابراین در اینجا یک فشار انتخابی قوی وجود دارد (چه قبل و چه طی درمان) تا سلول‌های سرطانی بتوانند مقاومتی نسبت به استرس‌های درونی‌ای که آپوپتوز را القا می‌کند، پیدا کنند. بر همین اساس، عمده راهی که سلول‌های سرطانی از طریق آن از آپوپتوز فرار می‌کنند، اکتساب جهش‌ها و تغییراتی در بیان ژن است که اجزای کلیدی مسیر داخلی را غیر فعال می‌کند یا موجب تغییر در تعادل فاکتورهای تنظیم‌کننده می‌شود به نحوی که در شرایط استرس داخلی، بقای سلول را ترجیح دهند (شکل ۲۵-۶).

پیش از آنکه به شیوه‌های مقاومت نسبت به آپوپتوز ورود کنیم، بایستی به طور مختصر مسیر داخلی را مرور کنیم، فعال شدن این مسیر موجب نفوذپذیر شدن غشاء خارجی میتوکندری و آزاد شدن مولکول‌هایی نظیر سیتوکروم C می‌شود که آپوپتوز را آغاز می‌کنند. یکپارچگی غشای خارجی میتوکندری توسط پروتئین‌های پیش آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی خانواده BCL2 تنظیم می‌شود. پروتئین‌های پیش آپوپتوزی BAX و BAK برای آپوپتوز ضروری‌اند و مستقیماً سبب افزایش نفوذپذیری میتوکندری می‌شوند. عمل این پروتئین‌ها توسط اعضای ضدآپوپتوزی این خانواده نظیر BCL2 و BCL-X<sub>L</sub> مهار می‌شود. مجموعه سومی از پروتئین‌ها که پروتئین‌های فقط BH3 نامیده می‌شوند و شامل پروتئین‌های BAD، BID و PUMA هستند، تعادل میان اعضای پیش آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی خانواده BCL2 را تنظیم می‌کنند. پروتئین‌های فقط BH3 با خنثی کردن عمل پروتئین‌های ضدآپوپتوزی نظیر BCL2 و BCL-X<sub>L</sub> سبب افزایش آپوپتوز می‌شوند. زمانی که مجموع تمامی پروتئین‌های BH3 بیان شده برسد ضدآپوپتوزی پروتئین BCL2/BCLX<sub>L</sub> "غلبه می‌کند"، BAX و BAK فعال شده و منافذی در غشای میتوکندری تشکیل می‌دهند. سیتوکروم C به داخل سیتوزول نشت می‌کند و در آنجا به APAF-1 متصل شده و کاسپاز ۹ را فعال می‌کند. کاسپاز ۹- همانند کاسپاز ۳- در مسیر خارجی کاسپازهای اعدام‌کننده را تجزیه و فعال می‌کند. کاسپازها توسط خانواده‌ای از پروتئین‌ها به نام پروتئین‌های

شکل ۲۵-۶ مسیرهای داخلی و مکانیسم‌های اصلی‌ای که سلول‌های توموری برای فرار از مرگ سلول از آنها استفاده می‌کنند: (۱) فقدان p53 یا از طریق جهش یا از طریق آنتاگونیستی به اسم MDM2. (۲) غیرفعال‌سازی مجموعه پیام‌رسانی توسط پروتئین FLICE. (۳) کاهش خروج سیتوکروم C از میتوکندری در نتیجه تنظیم افزایشی عوامل ضد آپوپتوزی نظیر BCL2 و BCL-XL و BCL-XI.

مهارکننده آپوپتوز<sup>۱</sup> (IAP) مهار می‌شوند (از طریق اتصال به کاسپاز ۹- و جلوگیری از آپوپتوز).

در قالب این متن می‌توان راه‌های اصلی‌ای که سلول‌های سرطانی آپوپتوز را دور می‌زنند، تشریح کرد (شکل ۲۵-۶). این مکانیسم‌ها اغلب شامل فقدان p53 (جزء کلیدی در مراحل اولیه مسیر داخلی) و بیان افزایش یافته اجزای خانواده ضد آپوپتوزی Bcl2، می‌شوند.

• فقدان کارکرد TP53. همانطور که بحث شد، دیدیم که TP53 به‌طور شایع در سرطان‌ها جهش می‌یابد و میزان جهش‌های TP53 در تومورهایی که پس از درمان عود می‌کنند، بالاتر نیز می‌باشد. علاوه بر وجود جهش‌ها TP53 در سرطان‌ها، در یک سری از ضایعات سرطانی دیگر، عملکرد p53 به‌طور غیر مستقیم مختل می‌شود؛ عموماً از

1- inhibitor of apoptosis proteins

طریق تشدید *MDM2* که نوعی مهارکننده *p53* است. نبود عملکرد *p53* باعث می‌شود که بیان *PUMA* افزایش پیدا نکند؛ *PUMA* یک عضو پیش آپوپتوزی فقط *BH3*- از خانواده *BCL2* است که هدف مستقیم *p53* به شمار می‌رود. در نتیجه این سلول‌ها در سطحی از استرس و آسیب *DNA* به بقا ادامه می‌دهند که در حالت عادی سبب مرگ سلول‌های طبیعی می‌شود.

• بیان افزایش‌یافته عضو پیش آپوپتوزی خانواده *BCL2*. افزایش بیان *BCL2* یک واقعه شایع است که به محافظت سلول‌ها در برابر آپوپتوز منجر می‌شود. این واقعه در چندین مکانیسم مختلف رخ می‌دهد. یکی از مثال‌هایی که به خوبی تشریح شده است، در لنفوم فولیکولار (فصل ۱۲) یافت می‌شود. این تومور سلول *B*، محتوی نوعی جابه‌جایی کارکترستیک است، به نحوی که در این جابه‌جایی (14;18) (*q32;q21*)، *BCL2* (که در 18q21 واقع است) به ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (واقع در 14q32) که به لحاظ رونویسی فعال است، ملحق می‌شود. این کثرت حاصله در *BCL2*، لنفوسیت‌ها را در برابر آپوپتوز محافظت می‌کند، به نحوی که می‌توانند مدت زمان طولانی به حیات خود ادامه دهند. این حیات طولانی لنفوسیت‌ها منجر به تجمع مداوم لنفوسیت‌های *B* و در نتیجه لنفادنوپاتی می‌شود. از آنجایی که به علت افزایش بیان *BCL2*، در لنفوم‌های فولیکولار بیشتر کاهش مرگ رخ می‌دهد تا تکثیر انفجاری، این تومورها بیشتر سیر بطئی (کند رشد) دارند. در سایر تومورها نظیر لنفوسیتیک مزمن (فصل ۱۲)، به نظر می‌رسد که علت افزایش *BCL2*، کاهش بیان *micro-RNA*‌های اختصاصی باشد که در حالت عادی بیان *BCL2* را کاهش می‌دهند. بسیاری از مکانیسم‌های دیگری که موجب افزایش بیان اعضای خانواده *BCL2* می‌شوند (خصوصاً در زمینه شیمی‌درمانی)، توصیف شده است. به عنوان مثال، تشدید ژن *MCL1* در زیرگروهی از سرطان‌های ریه و پستان دیده شده است.

دانستن مکانیسم‌های فرار سرطان‌ها از مرگ سلولی، سبب تولید رده‌های مختلفی از دارو شده است. باز گرداندن عملکرد *p53*، در تومورهایی که جهش *TP53* دارند، مشکل بزرگی است (به علت دشواری ذاتی "تعمیر" ژن‌های مشکل‌دار)، اما در تومورهایی که *p53* به علت بیان افزایش‌یافته مهارکننده‌اش (*MDM2*) غیرفعال شده است، این امر شدنی است. در واقع، مهارکننده‌های *MDM2*، *p53* را دوباره فعال می‌کنند و سبب القای آپوپتوز در تومورهای دارای تشدید ژن *MDM2* می‌شود؛

تومورهایی همچون برخی انواع سارکوم‌ها. این اقدام، در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده است. با ساخت داروهایی که فعالیت پروتئین‌های فقط *BH3* را تقلید می‌کنند و عملکرد اجزای ضد آپوپتوزی خانواده *BCL2* (خصوصاً خود *BCL2*) را مهار می‌کنند، انتظار می‌رود نتایج امیدوارکننده‌تری حاصل شود. این داروها در برابر تومورهایی که مشخصه آنها افزایش بیان *BCL2* است (نظیر لنفوسیتیک مزمن)، اثرات قوی‌ای دارند و انتظار می‌رود که طی سال‌های بعدی، جزئی از درمان استاندارد سرطان شوند.

## خلاصه

### گریز از آپوپتوز

- فرار سرطان‌ها از مرگ سلولی، عمدتاً به علت ناهنجاری‌های اکتسابی رخ می‌دهد که در مسیر داخلی (میتوکندریایی) آپوپتوز اختلال ایجاد می‌کنند.
- شایع‌ترین ناهنجاری که رخ می‌دهد، فقدان عملکرد *P53* است؛ چه از طریق موتاسیون‌های *TP53* و چه از طریق بیان افزایش یافته مهارکننده *P53* (*MDM2*).
- سایر سرطان‌ها از طریق بیان افزایش یافته اعضای ضد آپوپتوزی خانواده *BCL2* (نظیر *BCL2*، *BCL-XL* و *MCL1*) از مرگ سلولی فرار می‌کنند. افزایش بیان موارد مذکور سبب محافظت سلول در برابر عمل *BAX* و *BAK* (اعضای پیش آپوپتوزی خانواده *BCL2*) می‌شود.
- در اکثر لنفوم‌های سلول *B* فولیکولار، سطح *BCL2* بالاست، چرا که جابه‌جایی (14;18)، سبب الحاق ژن *BCL2* به جزء تنظیم‌کننده ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین شده است.
- مهارکننده‌های *MDM2* (که *P53* را فعال می‌کنند) و مهارکننده‌های خانواده *BCL2* از طریق تحریک مسیر داخلی آپوپتوز سبب مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند و در قالب داروهای درمان سرطان، در حال توسعه‌اند.

### پتانسیل نامحدود همانندسازی (جاودانگی)

بر خلاف سلول‌های عادی، سلول‌های سرطانی می‌توانند به صورت نامحدود تکثیر شوند همان‌طور که در بخش مربوط به پیری سلول شرح داده شد (فصل ۲)، اکثر سلول‌های طبیعی انسان توانایی ۶۰ تا ۷۰ بار تکثیر را دارند. پس از این تعداد تکثیر، سلول‌ها توانایی تقسیم‌شدن را از دست می‌دهند و وارد یک

کروموزومی و تجمع جهش سود. در صورتی که توموراز در این سلول ها مجدداً فعال شود، تومورها طویل می شوند و بدین تثبیت شدن جهش ها، رشد تومور افزایش می یابد.

## خلاصه

### پتانسیل نامحدود همانندسازی

- در سلول های طبیعی که فاقد بیان توموراز هستند، توموراز کوتاه شده که تقسیم سلولی ایجاد شده است در نهایت نقاط کنترل چرخه سلولی را فعال نموده و به مرحله سلول و ایجاد محدودیت در تعداد تقسیمات سلولی می انجامد.
- در سلول هایی که نقاط کنترل را ناتوان می سازند، مسیرهای ترمیم DNA به طور نامناسب توسط تومورازهای کوتاه فعال می شوند و این امر به بی ثباتی کروموزومی و بحران میتوزی می انجامد.
- سلول های تومور توموراز را دوباره فعال می سازند و لذا از وقوع فاجعه میتوزی و مرگ سلولی جلوگیری می کنند.

### تکوین رگ زایی پایدار

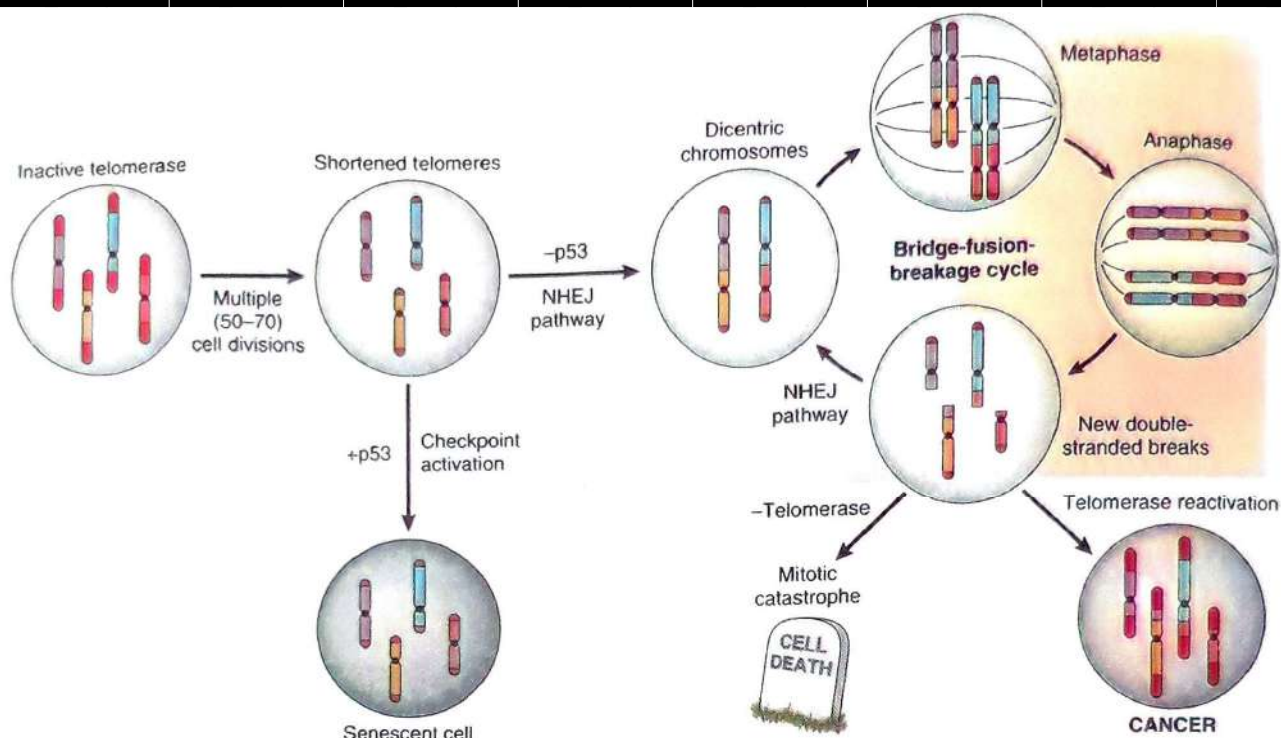
اگر تومور تمام ناهنجاری های ژنتیکی لازم برای بدخیمی را از خود بروز دهد، قطر یا ضخامت تومورها نمی تواند بیش از ۱ یا ۲ میلی متر بزرگ شود مگر آن که رگ دار<sup>۱</sup> شود. همچون بافت های عادی، تومور نیز به اکسیژن و مواد غذایی و حذف مواد دفعی نیاز دارند. احتمالاً این ناحیه ۱-۲ میلی متری نمایانگر حداکثر فاصله ای است که اکسیژن و مواد غذایی می توانند از میان آن از عروق خونی انتشار پیدا کنند. سلول های سرطانی قادر به تحریک رگ زایی جدید هستند که طی آن عروق جدید از مویرگ های قبلی جوانه می زنند. ایجاد عروق جدید اثر دوگانه ای بر رشد تومور دارد: جریان خون، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین می کند، و سلول های اندوتلیال تازه تشکیل شده، با ترشح پلی پپتیدهایی نظیر عوامل رشد شبه انسولین و PDGF، رشد سلول های توموری مجاور را تحریک می کنند. درحالی که عروق توموری جدید در رساندن مواد غذایی و دور کردن مواد دفعی کارا هستند، اما به طور کامل هم طبیعی نیستند؛ این عروق نشت کننده و گشادند و الگوی تصادفی ای در اتصالات آن وجود دارد (اشکالی که می توانند شبیه آنژیوم گرامها باشند). رگ زایی برای متاستاز نیز ضروری است و در نتیجه عامل کلیدی در بدخیمی است.

مرحله پیری بدون تکثیر می شوند. این پدیده به کوتاه شدن تدریجی تومورهای انتهایی کروموزومها نسبت داده شده است. عواقب این کوتاه شدن زمانی که قابل توجه باشد، چشمگیر است. تومورهایی که به طور قابل ملاحظه فرسوده شده اند، توسط ماشین ترمیم DNA به عنوان شکست های DNA دو رشته ای شناسایی می کردند که این امر موجب توقف چرخه سلولی و پیری می شود (از طریق عمل TP53 و RB). در سلول هایی که TP53 یا RB آنها از طریق جهش از کار افتاده است، به عنوان آخرین تلاش برای حفظ سلول، مسیر "الحاق انتهایی غیر همولوگ" فعال می شود که از طریق آن انتهایی کوتاه شده دو کروموزوم به هم ملحق می شود.

این دستگاه ترمیم که به طور نامناسبی فعال شده، موجب می شود تا کروموزوم های دو مرکزی که در هنگام آنافاز از یکدیگر جدا می شوند، ایجاد گردند و در نتیجه شکست های جدید در DNA دو رشته ای ایجاد می شود. عدم ثبات ژنومی که در نتیجه تکرار چرخه های پل زنده - اتصال - شکست ایجاد می شود، موجب می گردد که در نهایت وضعیت وخیمی در میتوز ایجاد شود که با مرگ سلولی وسیعی همراه است.

بنابراین رشد نامحدود تومورها، که غالباً رخ می دهد، به چیزی بیش از فقدان مهارکننده های رشد نیاز دارد. همچنین سلول های توموری باید به دنبال راه هایی برای جلوگیری از پیری سلولی و فجایع میتوزی باشند (شکل ۲۶-۶). در صورتی که به هنگام یک حمله، سلول تصمیم بگیرد که تومورازها را مجدداً فعال کند، چرخه پل زنده - اتصال - شکست متوقف شده و سلول می تواند از مرگ رهایی یابد. با این حال، در طول این دوره بی ثباتی ژنومی که به فعال سازی تومورازها می انجامد، جهش های متعددی رخ می دهند که موجب پیشروی سلول به سمت بدخیمی می شوند. توموراز که در سلول های ریشه ای فعال است، به طور طبیعی موجود نیست و یا سطوح آن در بسیاری از سلول های سوماتیک بسیار اندک است. در مقابل، حفظ تومور در همه انواع سرطان ها دیده می شود. در ۹۵-۸۵٪ سرطان ها علت این امر تنظیم افزایشی آنزیم توموراز است. تومورهای معدودی از دیگر مکانیسم ها استفاده می کنند که دراز کردن جانشینی تومور نامیده می شود و احتمالاً به نوترکیبی DNA بستگی دارد.

آنچه جالب توجه است این است که با پیشرفت آدنوم کولون به سمت آدنوکارسینوم آن، ضایعات اولیه دچار درجات بالای بی ثباتی ژنومی به همراه بیان اندک توموراز هستند در حالی که ضایعات بدخیم، کاربوتیپ های پیچیده به همراه فعالیت بالای توموراز دارند که با الگوی تومورزایی ناشی از تومور در سرطان انسان، همخوانی دارد. بدین ترتیب به نظر می رسد در این مدل، تکثیر تنظیم نشده تومورها سبب کوتاه شدن تومورها، ناپایداری



شکل ۲۶-۶ فرار سلول‌ها از پیری تکثیری و بحران میتوزی که به علت کوتاه شدن تلومر رخ می‌دهد.

تعادل محلی فاکتورهای رگ‌زا و مهارکننده رگ‌زایی، متأثر از چندین عامل است:

- فقدان نسبی اکسیژن ناشی از هیپوکسی، سبب تثبیت  $HIF1\alpha$  (نوعی فاکتور رونویسی حساس به رشد که قبل‌تر ذکر شد) می‌ود که این ماده در ادامه رونویسی از سیتوکین‌های پروآنژیوژنتیکی نظیر VEGF را فعال می‌کند. این عوامل نوعی شیب رگ‌زا ایجاد می‌کنند که سبب تحریک تکثیر سلول‌های اندوتلیال و رشد عروق جدید به سمت تومور می‌شود.
- جهش‌هایی که سرکوبگرهای تومور و آنکوژن‌ها را درگیر می‌کند نیز سبب جا به جایی این تعادل به سمت رگ‌زایی می‌شود. به عنوان مثال p53، بیان مولکول‌های ضد رگ‌زایی نظیر ترومبوسپوندين ۱- را تحریک و بیان مولکول‌های رگ‌زا، نظیر VEGF را مهار می‌کند. بنابراین فقدان p53 در سلول‌های تومور، موجب می‌شود که محیط مهیاتری برای رگ‌زایی پدید آید.
- رونویسی از VEGF، از پیام‌های مخابره شده از مسیر MAP-RAS کیناز نیز متأثر است و جهش‌های عملکردی در  $RAS$  و  $MYC$  موجب تنظیم افزایشی VEGF می‌شود. قابل ذکر است که سطوح افزایش یافته VEGF را می‌توان در سرم و خون درصد بالایی از بیماران مبتلا به سرطان یافت.

چگونه تومورها، خون‌رسانی خود را تأمین می‌کنند؟ عقیده فعلی این است که آنژیوژنز، از طریق تعادل بین محرک‌های رگ‌زایی (آنژیوژنز) و مهارکننده‌های آن کنترل می‌شود؛ در تومورهای رگ‌زا، کفه محرک‌های رگ‌زایی بر کفه مهارکننده‌ها می‌چربد. در اوایل ایجاد تومورهای انسانی، رگ‌زایی رخ نمی‌دهد. به علت کمبود مواد غذایی این تومورها، احتمالاً برای سال‌ها کوچک یا درجا باقی می‌مانند. تا اینکه روشن‌شدن رگ‌زایی این مرحله سکون را خاتمه می‌دهد. اساس مولکولی این روشن‌شدن رگ‌زایی، افزایش تولید فاکتورهای رگ‌زا و/یا کاهش مهارکننده‌های رگ‌زایی است. این فاکتورها ممکن است توسط خود سلول‌های تومور یا به وسیله سلول‌های التهابی (نظیر ماکروفاژها) یا توسط سلول‌های استرومایی (مانند فیبروبلاست‌های مرتبط با تومور) تولید شود. پروتئازها (چه توسط سلول‌های تومور ساخته شده باشند و چه در پاسخ به تومور، توسط سلول‌های استرومایی ساخته شده باشند) در تعادل بین عوامل رگ‌زا و مهارکننده رگ‌زایی نقش دارند. بسیاری از پروتئازها می‌توانند سبب رها شدن فاکتورهای رشد فیبروبلاستی اساسی (bFGF) رگ‌زا شوند که در ECM انبار شده است. به‌طور عکس، مهارکننده‌های رشدی نظیر آنژیوستاتین و اندوستاتین توسط شکست پروتئولیتیک پلاسمینوژن و کلاژن (به‌ترتیب) ساخته می‌شوند.

این ایده که تومورهای سخت برای اینکه به اندازه‌های بزرگ برسند نیازمند رگ‌زایی‌اند، سبب شده است که داروها مختلفی که رگ‌زایی را مختل می‌کنند، ساخته شود. این داروها امروزه بخشی از سلاح‌هایی است که انکولوژیست‌ها در مقابل سرطان‌ها به کار می‌برند؛ یک مثال مشخص بواسیزوماب<sup>۱</sup> است که نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال می‌باشد که فعالیت VEGF را خنثی می‌کند و برای استفاده جهت درمان سرطان‌های مختلف تأیید شده است. با این حال تا آن اندازه‌ای که امید می‌رفت، مهارکننده‌های رگ‌زایی مؤثر نیستند. این داروها می‌توانند طول عمر را افزایش دهند اما تنها برای چند ماه و آن هم با صرف هزینه مالی بالا. هنوز مشخص نیست که چه مکانیسم زمینه‌ای، عامل پیشبرد پیشرفت تومور در شرایط تحت‌درمان با مهارکننده‌های رگ‌زایی می‌باشد. این امر که درمان ضد آنژیوژنز منافع چندان زیادی ندارد، نشان می‌دهد که سرطان‌های پیشرفته چه ماهیت کشنده‌ای دارند که حتی از درمان‌هایی که مستقیماً علیه سلول‌های استرومایی حمایت‌کننده تومور (نظیر اندوتلیوم) ساخته شده‌اند نیز طفره می‌روند. تنها در شرایطی که بتوانیم این "راه‌های گریز" سلول‌های تومور از اثرات مهارکننده‌های رشد را بفهمیم، می‌توان داروهای بهتری طراحی کرد.

## خلاصه

### تکوین رگ‌زایی پایدار

- رگ‌زایی برای رشد تومور ضروری است و توسط تعادل بین عوامل رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی که توسط تومور و سلول‌های بنیادی تولید می‌شود کنترل می‌گردد.
- هیپوکسمی رگ‌زایی را از طریق عملکرد HIF1 $\alpha$  بر رونویسی فاکتور پیش رگ‌زای VEGF تحریک می‌کند.
- بسیاری از دیگر فاکتورها، رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند: به عنوان مثال p53، سنتز مهارکننده رگ‌زایی ترومبوسپوندين ۱- را تحریک می‌کند و MYC, RAS و MAPK موجب تنظیم افزایش بیان VEGF و تحریک رگ‌زایی می‌شوند.
- مهارکننده‌های VEGF، برای بهبود شماری از سرطان‌های پیشرفته و طولانی کردن مسیر بالینی استفاده می‌شوند اما موجب درمان<sup>۲</sup> نمی‌شوند.

### توانایی تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز عامل اصلی ابتلا و مرگ و میر ناشی از سرطان است که ناشی از در هم کنش‌های پیچیده سلول‌های سرطانی،

استرومایی و ماتریکس خاج سلولی است (ECM). این درهم کنش‌ها را می‌توان به توالی از مراحل تقسیم کرد، شامل تهاجم موضعی، ورود به عروق خونی و لنفی، انتقال در عروق، خروج از عروق، تشکیل میکرومتاستاز و رشد میکرومتاستاز و تبدیل شدن به تومور بزرگ (شکل ۲۷-۶). مشخص است که این توالی ممکن است در هر مرحله، به علت مربوط به میزبان یا تومور، متوقف شود. به منظور فهم بهتر، آشبار متاستاتیک را می‌توان به دو مرحله تقسیم نمود: (۱) تهاجم به ECM و (۲) انتشار عروقی و لانه‌گزینی سلول‌های توموری.

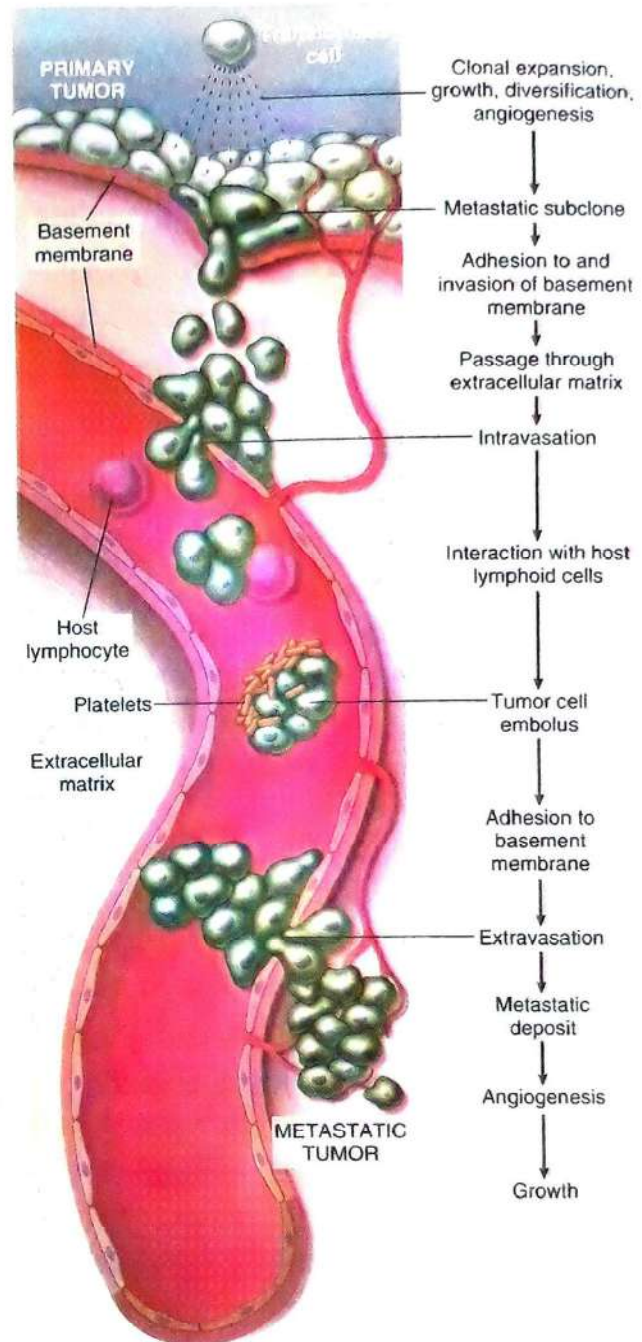
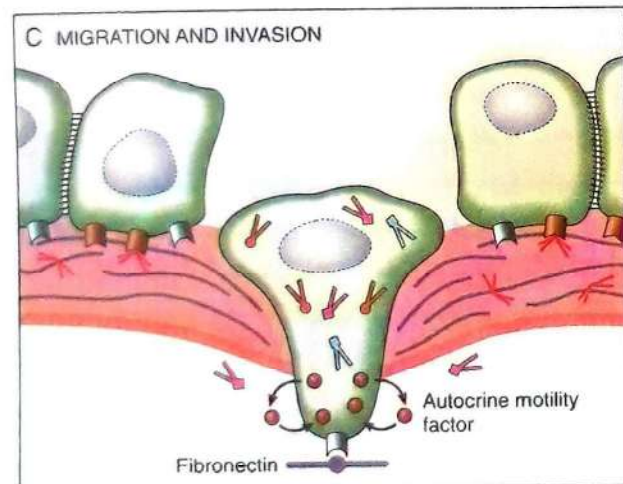
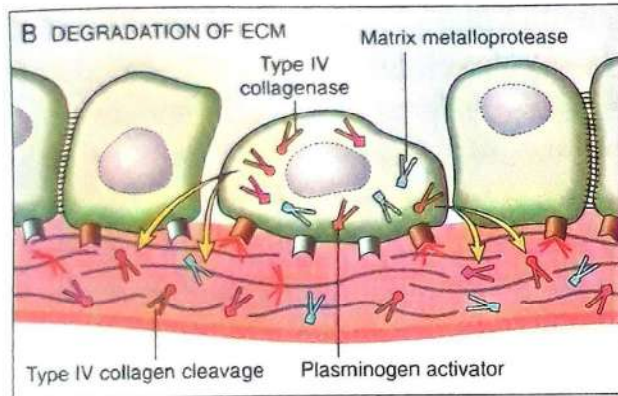
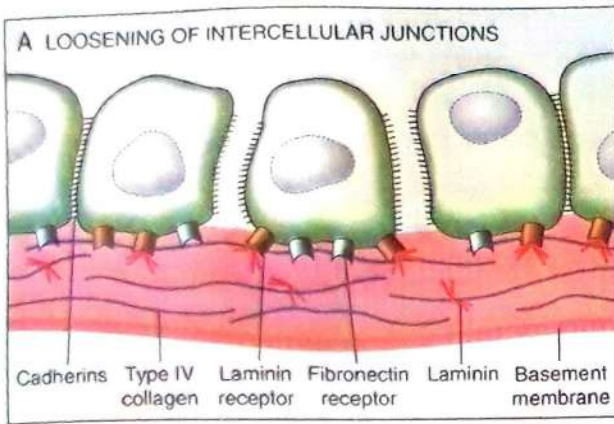
### تهاجم به بستر برون سلولی

همان‌گونه که به خوبی می‌دانیم، بافت‌های انسانی به صورت یک سلسله بخش‌هایی که توسط دو نوع بستر برون سلولی (ECM): غشاهای پایه و بافت همبند بینابینی، از یکدیگر جدا می‌شوند سازمان‌بندی می‌گردند (فصل ۱). هر یک از اجزاء ECM، هر چند به گونه‌ای متفاوت سازمان‌بندی شده‌اند، از کلاژن، گلیکوپروتئین‌ها، و پروتئوگلیکان‌ها تشکیل شده‌اند. مروری بر شکل ۲۷-۶ نشان خواهد داد که سلول‌های توموری باید در چندین مرحله از آشبار متاستازی با ECM در هم کنش داشته باشند. یک کارسینوم باید نخست در غشاء پایه زیرین خود رخته کرده، سپس از بافت همبند بینابینی گذشته و در نهایت از طریق نفوذ در غشاء پایه رگی به گردش خون دسترسی پیدا کند. این چرخه هنگامی که آمبولوس‌های سلول توموری در یک محل دوردست از درون رگ خارج می‌شوند تکرار می‌شود. تهاجم به ECM فرآیندی است فعال که می‌توان آن را به چندین مرحله تفکیک نمود (شکل ۲۸-۶):

- شل شدن اتصالات بین سلولی سلول‌های سرطانی همان‌گونه که پیشتر ذکر شد، E- کاده‌رین‌ها به عنوان چسب‌های بین سلولی عمل کرده و قسمت‌های سیتوپلاسمی آنها به  $\beta$ - کاتنین متصل می‌شوند (شکل ۲۲-۶ را ببینید). مولکول‌های E- کاده‌رین مجاور، نه فقط سلول‌ها را در کنار یکدیگر نگاه می‌دارند، بلکه اتصالات همگون ایجاد شده به وسیله این مولکول‌ها، پیام‌های ضد رشد را از طریق  $\beta$ - کاتنین ارسال می‌کنند. E- کاده‌رین تقریباً در تمام سرطان‌های اپی‌تلیال از بین می‌رود، که یا از طریق غیرفعال شدن جهشی ژن‌های E- کاده‌رین و یا با فعال شدن ژن‌های بتا- کاتنین رخ می‌دهد. یا با بیان نامناسب عوامل رونویسی SNAIL و TWIST که E- کاده‌رین را سرکوب می‌کنند، می‌باشد.

1- bevacizumab

2- cure



شکل ۲۸-۶ طرح ترسیمی از توالی رویدادهایی که در دست اندازی به غشاهای پایه اپی تلیال توسط سلولهای توموری رخ می دهند. سلولهای توموری به علت کاهش چسبندگی از یکدیگر جدا می شوند و سلولهای التهابی را جذب می کنند. پروتئازهای آزاد شده توسط سلولهای تومور و سلولهای التهابی، غشای پایه را تجزیه می کند. سلولهای تومور به مکانهای اتصالیه که توسط فعالیت های اتصال یافته و مهاجرت سلولی رخ می دهد.

آزادسازی عوامل رشد ECM تهاجم تومور را تنظیم می کنند. در واقع، محصولات شکست کلاژن و پروتئوگلیکان دارای اثرات کموتاکتیک، رگ زایی و پیش برنده رشد هستند. برای

شکل ۲۷-۶ آبشار متاستاتیک. طرح ترسیمی از مراحل متوالی دخیل در گسترش خونی یک تومور.

- تجزیه موضعی غشاء پایه و بافت همبند بینایی خود سلولهای توموری آنزیمهای پروتئولیتیک ترشح کرده یا سلولهای میزبان (مثلاً، فیبروبلاستها و سلولهای التهابی) را وادار به ساختن پروتئازها می سازند. چندین خانواده گوناگون پروتئازها نظیر متالوپروتئیناز ماتریکسی (MMP)، کاتپسین D و اوروکیناز فعال کننده پلاسمینوژن در تهاجم سلولهای سرطانی دخیلند. MMP نه تنها با تغییر اجرای نامحلول غشای پایه و بستر بینایی، بلکه با

برای تهاجم سلول‌های سرطانی اثر نمی‌کنند بلکه محیطی متنوع پدید می‌آورند که در آن پیام‌های انتقالی بین سلول‌های تومور و سلول‌های بستر به تحریک یا مهار سرطان‌زایی و یا پیشرفت تومور می‌انجامد. سلول‌های استرومایی که با تومورهایی در تعامل هستند دارای سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی نظیر فیبروبلاست‌ها هستند. مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که فیبروبلاست‌های وابسته به تومور بیان متفاوتی از ژن‌ها دارند که مولکول ECM، پروتئازها، مهارکننده‌های پروتئازها و عوامل رشد گوناگون را کدگذاری می‌کنند. بنابراین، سلول‌های توموری در محیطی پیچیده که دائماً در حال تغییر است و حاوی ECM، عوامل رشد، فیبروبلاست‌ها و سلول ایمنی دارای تقابل عملکرد است، می‌باشد. موفق‌ترین تومورها، آنهایی هستند که با محیط همکار و سازگار هستند.

### انتشار عروقی و لانه‌گزینی سلول‌های توموری

به علت ذات تهاجمی‌ای که دارند، سلول‌های تومور، به‌طور شایع، از محل‌های اولیه خود فرار کرده و وارد گردش خون می‌شوند. براساس مطالعات انجام شده بر روی نمونه‌های خون افراد مبتلا به تومورهای توپر، کشف شده است که روزانه، میلیون‌ها سلول توموری، از تومورها (حتی تومورهای کوچک) به گردش خون می‌ریزند.

اغلب این سلول‌های توموری، به صورت تک‌سلولی در جریان خون حرکت می‌کنند، در حالی که برخی از طریق تجمع و چسبیدن اجزای خونی، تشکیل آمبولی می‌دهند. چندین عامل، توانایی متاستاتیک سلول‌های سرطانی در حال گردش را محدود می‌کنند. در جریان خون، سلول‌های سرطانی آسیب‌پذیرند و به سادگی توسط سلول‌های ایمنی میزبان تخریب می‌شوند و همچنین، مکانیسم چسبیدن به بسترهای عروقی و تهاجم به بافت‌های نرمال، بسیار از فرآیند ریزش تومور سخت‌تر است. حتی پس از خروج از عروق، سلول‌های سرطانی‌ای که برای رشد در مکان جدید انتخاب شده‌اند، به سختی قادر به رشد خواهند بود. دلیل این اتفاق می‌تواند نبود حمایت کافی استرومایی در مکان جدید و کشته شدن به وسیله سلول‌های ایمنی باشد. در واقع، مفهوم نهفتگی تومور — به معنای بقای طولانی و بدون پیشرفت میکرومتاستازها — در ملانوم و کارسینوم پروستات و پستان تشریح شده است. نهفتگی سلول‌های تومور، می‌تواند آخرین دفاع میزبان در برابر گسترش و متاستاز تومور باشد.

با وجود این مکانیسم‌ها، تمام تومورها در نهایت می‌توانند متاستاز دهند. محل ظهور متاستاز به دو عامل بستگی دارد: آناتومی و درناژ عروقی تومور اولیه و ترویج تومورها به بافت‌های خاص. همان‌طور که پیشتر ذکر شد، اغلب متاستازها در اولین بستر

مثال، MMP-9 نوعی ژلاتیناز است که کلاژن نوع IV غشای پایه‌ای تلیال و عروق را شکسته و آزادسازی VEGF از مخازن ECM را تحریک می‌کند. تومورهای خوش‌خیم پستان، کولون و معده فعالیت کلاژناز نوع IV اندکی دارند، در حالی که انواع بدخیم آنها از این جهت بسیار فعالند. سطح مهارکننده‌های متالوپروتئیناز کاهش می‌یابد و در نتیجه تعادل به سمت تخریب بافتی جابجا می‌شود. در حقیقت، بیان بیش از حد MMP و سایر پروتئازها در بسیاری از تومورها گزارش شده است.

تغییر در اتصال سلول توموری به پروتئین‌های ECM سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی نظیر اینتگرین گیرنده‌هایی برای لامینین غشای پایه و کلاژن دارند که در سطح قاعده‌ای خود قطبی هستند. این گیرنده‌ها به حفظ سلول‌ها در حالت تمایز یافته کمک می‌کند. فقدان اتصال در سلول‌های طبیعی به القای آپوپتوز می‌انجامد در حالی که سلول‌های توموری به این شیوه مرگ سلولی مقاوم هستند. به علاوه، خود بستر سلولی به شیوه‌هایی که تهاجم و متاستاز را پیش می‌راند، تعدیل می‌گردد. برای مثال، تجزیه کلاژن IV و لامینین پروتئین‌های غشای پایه توسط MMP-2 با MMP-9 مناطق تازه‌ای ایجاد می‌کند که به گیرنده‌های سطح سلول‌های سرطانی اتصال و مهاجرت را تحریک می‌نماید.

حرکت، مرحله نهایی تهاجم است که سلول‌های توموری را از میان غشاءهای تجزیه‌شده پایه و مناطق پروتئولیز بستر به جلو می‌راند. مهاجرت فرآیندی پیچیده و چند مرحله‌ای است که خانواده متعدد گیرنده‌ها و پروتئین‌های پیام‌رسان را که نهایتاً به اکتین اسکلت سلولی اتصال می‌یابند، درگیر می‌سازد. به نظر می‌رسد که مهاجرت با میانجی‌گری سیتوکین‌های مشتق از سلول توموری از قبیل عوامل خودریز تحرک، صورت می‌پذیرد. به‌علاوه، فرآورده‌های ناشی از تجزیه اجزاء بستر (مثلاً، کلاژن، لامینین) و برخی عوامل رشد (مثلاً، عوامل رشد شبه انسولینی I و II) دارای فعالیت شیمیوتاکسیک برای سلول‌های توموری می‌باشند. سلول‌های استروما عوامل اجرایی پاراکرینی نیز تولید می‌کنند (مثل عامل رشد هیپاتوسیت / عامل پراکنده‌کننده [HGF/SCF]) که به گیرنده‌هایی بر روی سلول‌های توموری متصل می‌شوند. غلظت HGF/SCF در لبه‌های پیشرونده تومور مغزی بسیار مهاجم گلیوبلاستوم مولتی‌فرم افزایش می‌یابد، که مؤید نقش آنها در تحرک تومور است.

در سال‌های اخیر ثابت شده است که ECM و سلول‌های استرومایی اطراف سلول‌های تومور تنها به صورت سدی ایستا

مویرگی در دسترس اتفاق می افتند؛ علت شایع بودن متاستاز به ریه و کبد همین است. با این حال، بسیاری از مشاهدات نشان می دهند که مسیر طبیعی درناز، به طور کامل نحوه گسترش متاستازها را توضیح نمی دهد. به طور مثال، کارسینوم پروستات بیشتر به استخوان، کارسینوم برونکونیک بیشتر به غده آدرنال و مغز، و نوروبلاستومها به کبد و استخوان بیشتر تمایل دارند. علت این تروپیزم، می تواند موارد زیر باشد:

- ممکن است سلول های سرطانی، مولکول های چسبنده ای داشته باشند که لیگاند های آنها بیشتر در اندوتلیوم بافت هدف بیان می شود.
- سیتوکاین ها ممکن است در تعیین بافت های هدف متاستاز نقش داشته باشند. به عنوان مثال، بسیاری از سرطان ها گیرنده سیتوکاین CXCR4 را بیان می کنند. این گیرنده، در فرآیند خروج از عروق سلول های توموری در گردش نقش دارد.
- در برخی موارد، تعداد زیادی از بافت ها، محیط مناسبی برای رشد آن تومور نیستند و به اصطلاح «خاک مناسبی» برای آن تومور نیستند. به عنوان مثال با وجود داشتن عروق بسیار، ماهیچه های اسکلتی و طحال، مکان مناسبی برای متاستاز نیستند.

در آخر بایستی گفت که اگرچه تومورها محیط های ترجیحی دارند، اما نمی توان الگوی متاستاتیک فرد را پیش بینی کرد، و به قولی می توان گفت «تومورها کتاب ها را نمی خوانند!». اگرچه مکانیسم مولکولی کلونیزاسیون هنوز مشخص نیست، اما می توان بیان کرد که سلول های سرطانی، سیتوکاین، فاکتور رشد و پروتئازهای ترشح می کنند که با اثر بر سلول های استرومایی محل، آنجا را مکان قابل رشدی برای متاستاز می کنند. هر قدر که فهم ما از مکانیسم مولکولی متاستاز بیشتر شود، توانایی ما در ساخت درمان هایی که این مولکول ها را هدف می گیرند، بیشتر می شود.

### متاستاز

یک سؤال بسیار مهم در علم انکولوژی این است که چرا تنها برخی تومورها متاستاز می دهند؟ هنوز هم جواب کاملاً قانع کننده ای برای این سؤال وجود ندارد. برخی تفاوت ها در خلق و خوی متاستازی تومورها، به علت تفاوت در ویژگی های ارثی و ماهیتی تومورها است. به عنوان مثال، کارسینوم سلول کوچک ریه تقریباً همیشه به مناطق دوردست متاستاز می دهد، در حالی که درخصوص برخی تومورها نظیر کارسینوم سلول قاعده ای (BCC)، متاستاز نادر است. به طور کلی، احتمال متاستاز دادن تومورهای بزرگ بیشتر است. احتمالاً به این علت که (در صورت برابر بودن سایر موارد)، تومورهای بزرگ معمولاً مدت

زمان بیشتری در بدن بیمار حضور داشته اند و طی این زمان، ویژگی بیشتری را به دست آورده اند. با این وجود، رفتار متاستازی را نمی توان تنها با سایز و نوع تومور توضیح داد و هنوز این سؤال باقی است که آیا متاستاز صرفاً یک احتمال است (نوعی شانس که تعداد سلول های توموری و زمان، آن را افزایش می دهد) یا انعکاس دهنده تفاوت های ارثی در پتانسیل ایجاد متاستاز می باشد (یک مدل قطعی).

مدل قطعی، مطرح می کند که در برخی تومورها، متاستاز حتمی است، چرا که سلول های تومور، فنوتیپ متاستازی مختص به خود را دارند. همان طور که پیش تر گفته شد با رشد سلول های توموری، جهش های تصادفی در این سلول ها تجمع می یابند و ساب کلون هایی با ترکیب جهش خاص به وجود می آیند. یک احتمال این است که تنها تعداد بسیار اندکی از سلول های توموری، تمام جهش های لازم را برای متاستاز به دست می آورند و همین امر، علت ناکارآمدی فرآیند متاستاز را توضیح می دهد. یک ایده دیگر این است که در ابتدای به وجود آمدن تومورها، برخی از سلول های توموری، تمام جهش های لازم برای متاستاز را به دست می آورند و همین سلول ها هستند که در آینده، «نقش منفی» را بازی می کنند. براساس این ایده، ویژگی متاستاز چیزی نیست که طی رشد تومور در ساب کلون هایی از تومور به وجود بیاید، بلکه ویژگی ذاتی است که در ابتدای پیدایش تومور شکل می گیرد. البته ممکن است که تومورهای تهاجمی، در ابتدای تومورزایی، الگوی بیان ژن متاستازی را به دست آورده و همچنین برای به فعالیت درآوردن متاستاز خود، به جهش های اتفاقی ای که در آینده رخ خواهد داد نیز نیاز داشته باشند. همچنین، همان طور که پیش تر گفته شد، ترکیب استروما، وجود سلول های ایمنی ارتشاح یافته و میزان و کیفیت رگ زایی نیز بر رفتار متاستازی تومور اثر دارد.

سؤال دیگر این است که آیا ژن هایی وجود دارند که برنامه بیان ژن پیش برنده متاستاز را کنترل کنند یا خیر؟ پاسخ این سؤال بیشتر مورد توجه محققان است، چرا که اگر انواع خاصی از ژن ها، فنوتیپ متاستازی را سرکوب یا تقویت کنند، با حذف یا تقویت این ژن ها می توان به اهداف درمانی رسید. در میان موارد پیشنهادی برای این مطلب، می توان به این انکوژن ها اشاره کرد: SNAIL و TWIST [فاکتورهای رونویسی ای که عملکرد اصلی آن ها، جابه جایی اپی تلیال به مزانشیم (EMT) است. در EMT، سلول های سرطانی، دچار تنظیم کاهشی برخی مارکرهای اپی تلیالی می شوند (نظیر E-کادهرین) و برخی مارکرهای مزانشیمی دچار تنظیم افزایشی می شوند (به عنوان مثال، ویمنتین؛ اکتین عضله صاف)]. این تغییرات مولکولی را تغییرات فنوتیپی همراهی می کنند، تغییرات فنوتیپی ای نظیر تغییر شکل از سلول اپی تلیوئید چندوجهی به سلول مزانشیمی دوکی شکل، و

موفقیت عمدتاً به علت افزایش فهم ما از مکانیسم‌های فرار سلول‌های سرطانی از پایش دستگاه ایمنی است. پاول ارلیش، اولین کسی بود که مطرح کرد، سیستم ایمنی می‌تواند سلول‌های تومور را به عنوان "بیگانه" شناسایی کرده و از بین ببرد. متعاقباً، لوئیس توماس و مک‌فارلن بورت، این مفهوم را با مطرح کردن اصطلاح "پایش ایمنی" فرمول‌بندی کردند. پایش ایمنی بر این فرض استوار است که سیستم ایمنی طبیعی به طور مداوم بدن را "اسکن" می‌کند تا سلول‌های بدخیم ظهور یافته را شناسایی و نابود کند. این ایده را مشاهدات بسیار، حمایت کرد: پیدایش سلول‌های T مختص تومور و آنتی‌بادی‌ها ضد تومور در بیماران؛ افزایش بروز برخی سرطان‌ها در افراد دچار نقص ایمنی؛ و آخرین و مستقیم‌ترین مورد، موفقیت چشم‌گیر ایمونوتراپی در درمان سرطان‌های مختلف.

عوامل اختصاصی‌ای که پیامد درهم کنش بین سلول‌های تومور و سیستم ایمنی میزبان را تعیین می‌کنند، متعدد و کماکان در حال کشف‌اند. برای روبه‌رو شدن با این پیچیدگی، توجه به چند اصل فراگیر، مفید است:

- سلول‌های سرطان، طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را بیان می‌کنند که سیستم ایمنی میزبان را برمی‌انگیزد. به نظر می‌رسد که این امر، در جلوگیری از پیدایش سرطان‌ها نقش مهمی دارد.
- علی‌رغم آنتی‌ژنیسیته بودن سلول‌های سرطانی، پاسخ‌های ایمنی به تومورهای استقرار یافته، غیر مؤثر است و در برخی موارد ممکن است در واقع سبب پیشبرد رشد تومور شود (به علت پاسخ‌های اکتسابی‌ای که به سلول‌های سرطانی اجازه می‌دهد از پاسخ‌های ضد توموری فرار کرده و پاسخ‌های پیشرفت‌دهنده تومور را پرورش دهند).
- توصیف مکانیسم‌های فرار ایمنی و "دستکاری ایمنی" که توسط سلول‌های سرطانی انجام می‌شود سبب شده است که ایمونوتراپی‌های جدید و مؤثری ایجاد شود که پاسخ‌های خاموش ایمنی میزبان را دوباره فعال کند.

آنتی‌ژن‌های تومور. همان‌طور که گفتیم، سرطان اختلالی است که به وسیله جهش‌های راننده در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور ایجاد می‌شود و این جهش‌ها بیش از آنکه ارثی باشند، اکتسابی‌اند. سرطان‌ها علاوه بر جهش‌های راننده بیماری‌زا، به علت ناپدیداری ژنی ذاتی‌ای که دارند، حامل جهش‌های مسافر نیز هستند. این امر به طور خاص در سرطان‌هایی که به علت مواجهه با مواد سرطان‌زا ایجاد شده است، دیده می‌شود. تمام این جهش‌های مختلف ممکن است توالی‌های پروتئینی جدید ایجاد کند (نوآنتی‌ژن‌ها) که سیستم ایمنی، پیش از این ندیده باشد، در نتیجه به علت عدم تحمل سیستم ایمنی به این

افزایش تولید آنزیم‌های پروتئولیتیکی که مهاجرت و تهاجم را پیش می‌برند. به نظر می‌رسد که ازدست‌رفتن بیان E-کاده‌رین، یک واقعه کلیدی در EMT است و SNAIL و TWIST کاهنده‌های نسخه‌برداری‌ای هستند که بیان E-کاده‌رین را کاهش می‌دهند. این که چگونه، بیان این فاکتورهای نسخه‌برداری تحریک می‌شود، مشخص نیست. با این حال، مدل‌های آزمایشگاهی پیشنهاد می‌کنند که تعاملات سلول‌های استرومایی با سلول‌های توموری، عنصر کلیدی است. بنابراین ممکن است که فنوتیپ متاستازی، نیازمند یک‌سری از جهش‌های اکتسابی نباشد، بلکه ممکن است که نوعی ویژگی ظهوریابنده ناشی از تعاملات سلول‌های توموری یا استرومایی باشد.

## خلاصه

### تهاجم و متاستاز

- توانایی تهاجم به بافت‌ها، نشانه اصلی بدخیمی است که در ۴ مرحله رخ می‌دهد: سست شدن تماس سلول‌ها با هم، تجزیه ECM، اتصال به اجزای جدید ECM و مهاجرت سلول‌های توموری.
- تماس‌های بین سلولی با غیرفعال‌سازی کاده‌رین E-از مسیرهای گوناگون، ازدست می‌رود.
- تجزیه غشای پایه و بستر بینابینی توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک مترشحه توسط سلول‌های تومور و سلول‌های بستری نظیر MMP و کاتپسین‌ها واسطه‌گری می‌شود.
- آنزیم‌های پروتئولیتیک سبب آزاد شدن عوامل رشد ECM شده و از شکاف گلیکوپروتئین‌های ECM اجزای کمونکتیک و رگ‌زا تولید می‌کنند.
- محل متاستاز بسیاری از تومورها براساس تومور اولیه قابل پیش‌بینی است. بسیاری از تومورها در بستر مویرگی اولیه‌ای که با آن در تماسند، متوقف می‌شوند (ریه و کبد از بقیه شایع‌تراند).
- برخی از تومورها تروپیسیم ارگانی دارند که احتمالاً به علت بیان گیرنده‌های اتصال‌ی یا گیرنده‌هایی کموکابینی است که لیگاند‌های آنها در محل متاستاز عرضه می‌شود.

### گریز از سیستم ایمنی

درمان‌هایی در حال ظهور است که با آنها سیستم ایمنی را قادر می‌سازیم که سلول‌های سرطانی را شناسایی و تخریب کنند. این

آنتی ژن جدی، آن واکنش نشان می دهد.

در برخی موارد، پروتئین های غیرجهش یافته ای که توسط سلول های تومور بیان می شود نیز سبب تحریک ایمنی میزبان می شود.

- یکی از این آنتی ژن ها، تیروزیناز است، نوعی آنزیم که در بیوستز ملانین دخیل است و تنها در ملانوسیت های طبیعی و ملانوم ها بیان می شود. جالب است که سیستم ایمنی می تواند به این آنتی ژن خودی طبیعی واکنش نشان دهد، توضیح احتمالی این است که تیروزیناز به طور نرمال، به میزان بسیار اندک و توسط سلول های اندکی تولید می شود و به دلیل همین میزان کم آن، در شرایط عادی توسط سیستم ایمنی شناسایی نمی شود.

- یک گروه دیگر از آنتی ژن های تومور، آنتی ژن های سرطان بیضه است ژن های کدکننده این آنتی ژن ها در افراد بالغ خاموش هستند، البته بجز در سلول های زایای بیضه. اگرچه این پروتئین در بیضه وجود دارد اما به نحوی در سطح سلول عرضه نمی شود که توسط سلول های  $CD8^+ T$  قابل تشخیص باشد، چرا که اسپرم ها، مولکول های  $MHC$  کلاس I را بروز نمی دهند. بنابراین، در مقاصد درمانی، این آنتی ژن ها، اختصاصی تومور به شمار می روند و بنابراین قادرند که پاسخ های ایمنی ضد تومور را برانگیزند.

یک گروه دیگر از آنتی ژن های توموری، پروتئین های ویروسی است، این پروتئین ها در سطح سلول های سرطانی ای که توسط ویروس های سرطان زا ترانس فورم یافته اند، بیان می شود. قوی ترین این آنتی ژن ها، پروتئین هایی است که توسط سلول هایی که به طور نهفته توسط DNA ویروس آلوده شده اند، تولید می شود. مهمترین این DNA ویروس ها، ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV) و ویروس ایشیتین - بار (EBV) است. شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می دهد سلول های T سیتوتوکسیک (CTL ها)، آنتی ژن های ویروسی را شناسایی می کنند و با توانایی ای که در کشتن سلول های آلوده به ویروس دارند، نقش مهمی را در پایش ایمنی تومورهای القا شده توسط ویروس ها، ایفا می کنند. لام به ذکر است که چندین سرطان مرتبط با ویروس ها، از جمله کارسینوم سرویکس مرتبط با HPV و لنفوم B مرتبط با EBV، در افرادی که ایمنی سلول T ناقص دارند (مانند بیماران مبتلا به HIV)، به میزان بالاتری بروز پیدا می کنند.

پاسخ های ایمنی مؤثر بر آنتی ژن های تومور. با فرض اینکه سیستم ایمنی طبیعی، قادر به از بین بردن سرطان های در حال پیدایش است، این سؤال مطرح می شود که اجزای کلیدی این پاسخ ایمنی مؤثر چیست؟ به نظر می رسد که احتمالاً پاسخ های

ایمنی علیه سرطان ها، با مرگ سلول های سرطانی آغاز می شود. این مرگ سلول های سرطانی بر میزان های مختلف، در همه انواع سرطان ها، به علت بد تنظیمی های رشد، استرس های متابولیک و هیپوکسی ناشی از خورسائی ناکافی دیده می شود. هنگامی که سلول های سرطانی می میرند، پیام های خطر را آزاد می کنند (الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب، فصل ۵). این پیام ها موجب تحریک سلول های ایمنی ذاتی، از جمله فاگوسیت های مقیم و سلول های ارائه کننده آنتی ژن می شود. این باور وجود دارد که برخی از این سلول های مرده، توسط سلول های دندریتیک، فاگوسیت می شوند و پس از مهاجرت به غدد لنفاوی درناژکننده، نتوانتی ژن ها را در قالب مولکول های  $MHC$  کلاس I عرضه می کنند، فرآیندی که به آن ارائه متقاطع می گویند. آنتی ژن های توموری نمایش داده شده، توسط  $CD8^+ T$  مختص آنتی ژن شناسایی می شود و سپس این سلول های T فعال شده، تکثیر یافته و به CTL های فعال تمایز می یابند و به محل تومور می روند، در آنجا سلول های توموری که نتوانتی ژن ها را در قالب مولکول های  $MHC$  کلاس T عرضه می کنند، را می کشند (شکل ۲۹-۶). سلول های T تولیدکننده  $IFN-\gamma$  (از زیر مجموعه  $Th1$ ) می توانند تحت القای شناسایی آنتی ژن های تومور، ماکروفاژها را فعال کنند و همچنین در تخریب تومورها مشارکت جویند.

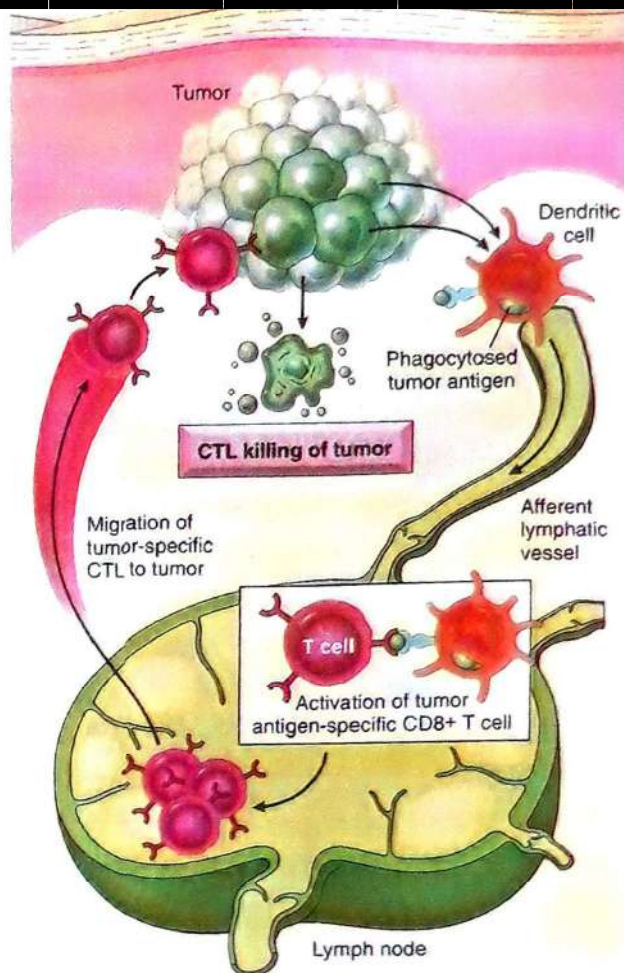
همان طور که بحث خواهیم کرد، یکی از قوی ترین شواهدی که از اهمیت CTL ها در پایش ایمنی حمایت می کند، از شناخت تومورهای استقرار یافته انسانی به دست آمده است، به نحوی که اغلب، جهش هایی اکتسابی ای از خود بروز می دهند که از شناسایی سلول های تومور به وسیله CTL ها ("بیگانه شناخته شدن سلول های تومور") جلوگیری می کند. همچنین در مطالعات گسترده بر روی تومورهای مختلف انسانی مشخص شده است که میزان بالاتر ارتشاح CTL ها و سلول های  $Th1$ ، با پیامدهای بالینی بهتر ارتباط دارد. با وجود اینکه سایر سلول ها، نظیر سلول های کشنده طبیعی نیز در پاسخ های ضد توموری شرکت دارند، اما با توجه به کیفیت و قدرت پاسخ CTL ها، این باور وجود دارد که نقش CTL ها برجسته تر است.

گریز سرطان ها از دستگاه ایمنی. با وجود اینکه سیستم ایمنی قادر به شناسایی و حذف سرطان های در حال پیدایش است، اما تومورهایی که به اندازه های قابل توجه می رسند، از سلول هایی تشکیل شده اند که یا برای سیستم ایمنی میزان نامرئی اند و یا فاکتورهایی را بروز می دهند که به طور فعالانه سیستم ایمنی میزان را سرکوب می کنند. اصطلاحی وجود دارد به نام ویرایش سرطان توسط ایمنی (cancer immunoeediting). این اصطلاح به این معناست که سیستم ایمنی قادر است، با فشار انتخاب دارویی که اعمال می کند سبب انتخاب ساب کلون هایی شود که

نفس دارد (programmed cell death). سلول‌های تومور (شکل ۳۰-۶). اغلب این پروتئین را بر سطح خود بروز می‌دهند (شکل ۳۰-۶). هنگامی که PD-L1 به گیرنده خود بر سطح CTLها (یعنی PD-1) متصل شود، CTLها، غیرپاسخ‌گو شده و توانایی خود را در کشتن سلول‌های تومور از دست می‌دهند. در مطالعات آزمایشگاهی، چند مسیر دیگر مربوط به نقاط واریسی ایمنی کشف شده است که گیرنده‌ها و لیگاندهای مختلف، در این مسیرها فعالیت می‌کنند. در بیان این مسیرها، مسیری که بیشتر از همه شناخته شده است، شامل CTLA4 می‌باشد. CTLA4 گیرنده‌ای است که بر روی سلول‌های T بیان می‌شود و عملکرد سلول‌های T را مهار می‌کند.

کشف این نقاط واریسی که ایمنی ضد تومور را خاموش می‌کنند، موجب شده داده که آنتی‌بادی‌هایی ساخته شود که این نقاط واریسی را بلوکه کرده و ترمز ایمنی ایجاد شده را بردارند. درمان‌های بلوکه‌کننده نقاط واریسی که در حال حاضر وجود دارد، میزان پاسخ ۳۰-۱۰٪ را در انواع مختلف تومورهای توپر (ملانوم، سرطان ریه، سرطان مثانه و...) ایجاد می‌کند؛ میزان پاسخ‌دهی در برخی بدخیمی‌های خونی، نظیر لنفوم هوچکین، از این هم بالاتر است (فصل ۱۲). از آن جایی که فلسفه وجودی این نقاط واریسی ایمنی، جلوگیری از ایجاد پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی است (فصل ۵)، تعجب‌آور نیست که بیماران تحت درمان با بلوک‌کننده‌های نقاط واریسی، دچار تظاهرات خودایمنی (نظیر کوئیت و سایر انواع التهاب سیستمیک) می‌شوند. اغلب این واکنش‌ها را می‌توان با داروهای ضد التهاب کنترل کرد.

این پاسخ قابل ملاحظه سرطان‌های پیشرفته به مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی سبب شده است که به استفاده از سیستم ایمنی، جهت مبارزه با سرطان، توجه شود. از این میان می‌توان به تولید واکسن‌های تومور شخصی‌سازی شده اشاره کرد که با استفاده از نوآنتی‌ژن‌های شناسایی شده تومور هر فرد ساخته می‌شود. مورد بعدی انواع جدید ایمونوتراپی انطباقی<sup>۱</sup> است. اما پیشرفته‌ترین مورد این است که CTLهای به دست آمده از بیمار را طوری مهندسی می‌کنند که گیرنده‌های کایمیریک (CARs) بروز دهند. CARها، دامین‌های خارج سلولی‌ای دارند که از آنتی‌بادی‌هایی تشکیل شده است که به آنتی‌ژن‌های تومور متصل می‌شوند و همچنین دامین‌های داخل سلولی‌ای دارند که متعاقب اتصال این گیرنده‌ها به آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های تومور، پیام‌هایی را مخابره می‌کند که سبب فعال شدن CTL می‌شود. سلول‌های CAR T، قاتل‌های قوی سلول‌های سرطانی‌اند و در بیمارانی که مبتلا به برخی لوسمی‌ها (نظیر

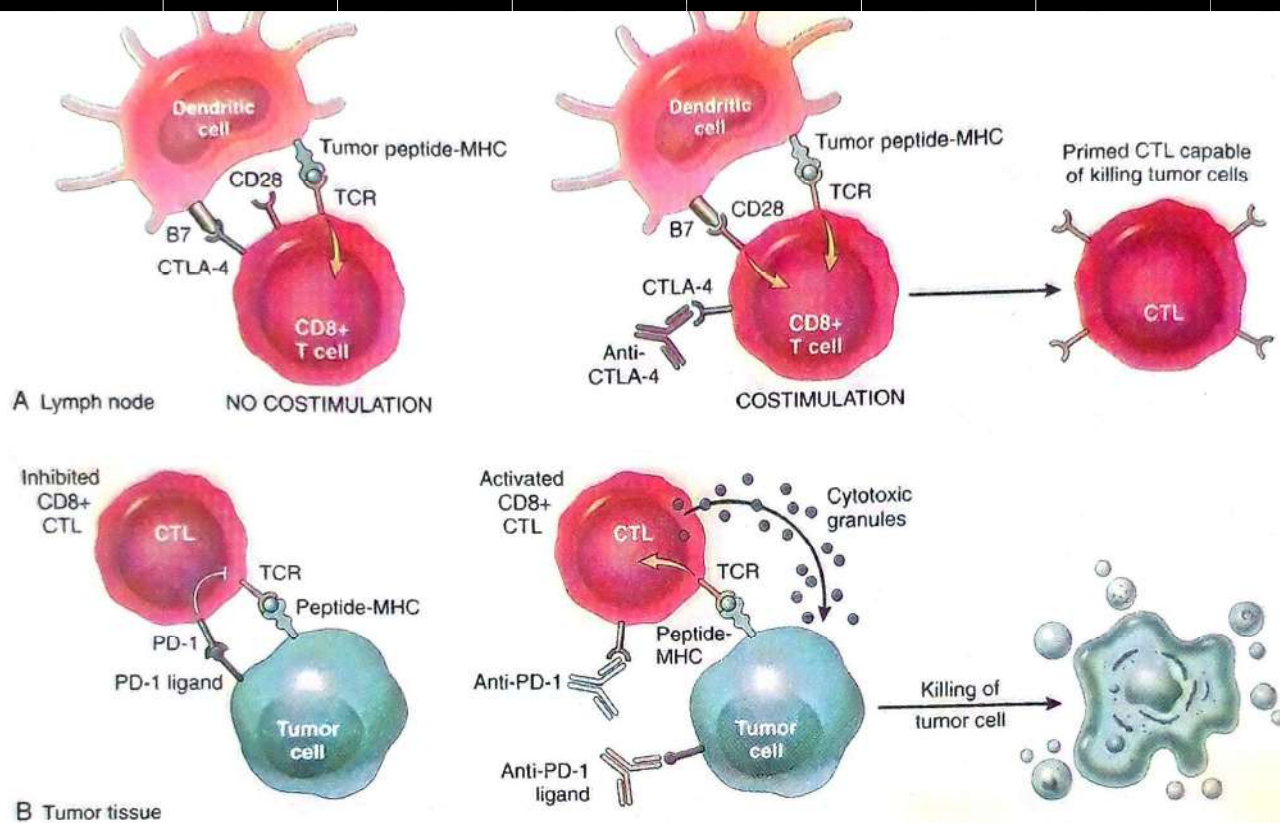


شکل ۲۹-۶ عرض متقاطع آنتی‌ژن‌های توموری و القای پاسخ ضد تومور سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+.

در راستای مقاصد بدخیم، بیشترین توانایی را در فرار و دستکاری ایمنی دارند. از آنجایی که پاسخ‌های CTL مهمترین دفاع میزان در برابر تومورهاست، جای تعجب نیست که سلول‌های توموری، تغییرات متعددی را از خود بروز می‌دهند تا بتوانند پاسخ‌های CTL را منسوخ کنند. از جمله این تغییرات می‌توان به این موارد اشاره کرد، جهش‌های اکتسابی در  $\beta 2$ - میکروگلوبولین که از سرهم‌بندی شدن مولکول‌های MHC کلاس I عملکردی، جلوگیری می‌کند؛ و افزایش بیان انواع پروتئین‌ها که عملکرد CTL را مهار می‌کنند. این پروتئین‌ها از طریق فعال‌سازی چیزی به نام نقاط واریسی ایمنی، عمل می‌کنند. نقاط واریسی ایمنی، مسیرهای مهاری است که به طور طبیعی، برای حفظ تحمل خودی و کنترل میزان و مدت زمان پاسخ‌هایی ایمنی (برای به حداقل رساندن آسیب جانبی به بافت‌ها) مورد نیازند.

یکی از نقاط واریسی ایمنی‌ای که به خوبی توصیف شده است، نقطه واریسی‌ای است که پروتئینی به نام PD-L1 در آن

1- adaptive immunotherapy



شکل ۳۰-۶ فعال‌سازی ایمنی ضد تومور در میزبان توسط مهارکننده نقاط واری. (A) بلوک کردن مولکول سطحی CTLA4 با یک آنتی‌بادی مهندسی به سلول‌های CD8+ T سیتوتیک (CTLs) اجازه می‌دهد که به گیرنده‌های همراه خانواده B7 متصل شده، و منجر به فعال‌سازی سلول‌های T شوند. (B) بلوک کردن گیرنده PD-1 یا لیگاند PD-1 توسط آنتی‌بادی‌های مهندسی، پیام‌های مهندسی منتقل شده توسط PD-1 را خنثی کرده، و به نوبه خود منجر به فعال‌سازی CTLs می‌شود.

می‌توان گفت، اگرچه آینده ایمونوتراپی سرطان‌ها بسیار روشن است اما در این راه، موانعی وجود دارد که بایستی رفع شود. در حال حاضر، پاسخ و مقاومت نسبت به مهارکننده‌های نقاط واری، غیر قابل پیش‌بینی است و بیومارکرهای جدیدی نیاز است تا درمان‌ها را متناسب افراد کنیم. بایستی تست‌های تشخیصی ایجاد شود که هم پاسخ ایمنی میزبان را بررسی کند و هم راه‌های احتمالی گریز ایمنی سرطان‌های مختلف. این باور وجود دارد که اگر مهارکننده‌های نقاط واری ایمنی را پیش از شیمی‌درمانی (که سرکوبگر ایمنی است) بدهیم یا در ترکیب با درمان‌هایی که علیه سلول‌های توموری هدف‌گذاری شده‌اند به کار ببریم، نتیجه بهتری می‌دهند و برای اثبات این باورها و بسیاری موارد دیگر، کارآزمایی‌های بالینی بسیار زیادی بایستی انجام شود. ایمونوتراپی‌های فعلی در برخی سرطان‌ها مؤثر است و در برخی دیگر خیر. بنابراین نیاز است که درمان‌های انطباقی بی‌خطر بیشتری ایجاد گردد و توسعه یابد تا در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها مؤثر باشد. انکولوژی علمی رو به توسعه است و با

لوسمی لنفوبلاستیک حاد) هستند، پسرفت (remission) طولانی مدت ایجاد می‌کنند (فصل ۱۲). اگرچه سلول‌های T CAR، موجب عوارض جدی ناشی از سیتوکاین‌های آزاد شده از CTLها می‌شوند، اما باید دید که آیا جزئی از درمان روتین سرطان می‌شوند یا خیر.

فارغ از عوارض ایمونوتراپی، باید توجه داشت که پاسخ ایمنی میزبان به تومورها، خیر مطلق نیست. به عنوان مثال، تومورها فاکتورهایی را آزاد می‌کنند (که البته کامل شناخته نشده‌اند) که سبب تغییر عملکرد برخی سلول‌های ایمنی (نظیر ماکروفاژها و لنفوسیت‌های Th2) می‌شود، به نحوی که به نظر می‌رسد این تغییرات سبب پیشبرد رگ‌زایی، فیبروز بافت و تجمع ماکروفاژهایی می‌شود که به طور آلترناتیو فعال شده‌اند (M2). همان‌طور که از فصل ۵ به یاد دارید که این ماکروفاژهای M2 موجب سرکوب پاسخ ایمنی در خلال بهبود زخم می‌شوند. پاسخ‌های مذکور می‌تواند سبب پیشبرد رشد تومور شود، چیزی که برخلاف انتظار ما از پاسخ ایمنی ضد تومور می‌باشد.

مطالعاتی که در آینده انجام می شود، افق های بیشتری گشوده خواهد شد.

## خلاصه

### گریز از پایش ایمنی

- سیستم ایمنی می تواند سلول های توموری را به عنوان غیر خودی شناسایی کرده و از بین ببرد.
- فعالیت ضد توموری عمدتاً توسط ایمنی سلولی انجام می شود. آنتی ژن های تومور، بر سطح سلول عرضه شده (توسط مولکول های MHC کلاس I) و توسط CTL های CD8+ شناسایی می شوند.
- کلاس های مختلفی از آنتی ژن های تومور، شامل محصولات ژن های جهش یافته، ژن های بیش از حد بیان شده و پروتئین های نابه جا بیان شده، توسط ویروس های سرطان زا بیان می شود.
- بیمارانی که سرکوب ایمنی شده اند، مستعد ابتلا به سرطان، خصوصاً سرطان هایی که به علت DNA ویروس ها ایجاد می شوند، می باشند.
- در افراد دارای کفایت ایمنی، تومورها ممکن است با مکانیسم هایی متعدد از سیستم ایمنی فرار کنند، از جمله: رشد بیش از حد و انتخابی واریان های آنتی ژن - منفی، فقدان یا کاهش بیان مولکول های سازگاری بافتی<sup>۱</sup> و سرکوب ایمنی از طریق بیان برخی فاکتورها (مانند TGF- $\beta$  و لیگاند های PD-1).
- آنتی بادی هایی که می توانند بر برخی از این مکانیسم ها غلبه کنند، هم اکنون تأیید شده اند و برای درمان برخی انواع پیشرفته سرطان به کار می رود.

### ناپایداری ژنوم و توانایی ایجاد بدفیمی

در قسمت قبلی، هشت ویژگی سرطان توصیف شد، که به نظر می رسد همه آنها به وسیله تغییرات ژنتیکی ایجاد می شوند. ولی این جهش ها چگونه ایجاد می شوند؟ با اینکه انسانها به معنای واقعی کلمه در دریایی از عوامل محیطی جهش زا غوطه ور هستند (مثل مواد شیمیایی، پرتوها، نور خورشید)، ولی سرطان پیامد نسبتاً نادری از این قبیل برخوردها می باشد. این حالت شادی بخش امور ناشی از توانایی سلول های طبیعی در ترمیم آسیب DNA است.

اهمیت ترمیم DNA در حفظ انسجام ژنوم توسط چندین اختلال ارثی که در آنها ژن های کدکننده پروتئین های دخیل در

ترمیم DNA معیوب می باشند، بارزتر می شود. کسانی که با این قبیل جهش های به ارث رسیده پروتئین های ترمیم DNA به دنیا می آیند در معرض خطر بسیار افزایش یافته ای برای ابتلا به سرطان قرار دارند. نقایص موجود در سه دستگاه ترمیم DNA یعنی ترمیم فقدان، ترمیم بیان نوکلئوتید و ترمیم ترکیب، ادامه بحث خواهند شد. با وجود اینکه مباحث مذکور بر روی سندرم های ارثی متمرکزند، نکته شایان ذکر این است که در سرطان های تکگیر نیز این ژن ها دچار جهش می شوند. این واقعه در عوض سبب تجمع جهش ها در سایر ژن ها می شود که به طور مستقیم در ایجاد سرطان دخالت دارند.

### سندرم کارسینوم ارثی غیرپولیپوزی کولون

نقش ژن های ترمیم DNA در استعداد ابتلا به سرطان به طرز چشمگیری توسط سندرم کارسینوم ارثی غیرپولیپوزی کولون (HNPCC)<sup>۲</sup> نشان داده می شود. این اختلال، که مشخصه آن کارسینوم های خانوادگی کولون است که عمدتاً سکوم و قسمت پروگزیمال کولون را مبتلا می سازد (فصل ۱۴)، ناشی از نقائص ایجاد شده در ژن هایی است که در ترمیم ناجوری<sup>۳</sup> DNA دخالت دارند. هنگامی که یک رشته از DNA در حال ترمیم شدن است، این ژن ها به عنوان «غلط گیر املائی» عمل می کنند. بدین ترتیب، مثلاً اگر به جای آنکه به طور طبیعی A با T جفت شود اشتباهاً G با T جفت شود، ژن های ترمیم ناجوری این نقص را اصلاح می کنند. بدون این «غلط گیرها»، خطاها به آهستگی در چندین ژن، شامل پروتوانکوژن ها و ژن های سرکوبگر سرطان، انباشته می شوند. جهش هایی در دست کم پنج ژن ترمیم ناجوری در HNPCC کشف شده است (فصل ۱۵). هر یک از افراد مبتلا، یک نسخه ناقص از یکی از چندین ژن ترمیم ناجوری DNA را به ارث می برند و در سلول های اپی تلایل کولون «ضربه دوم» را کسب می کنند. بدین ترتیب، ژن های ترمیم DNA، رشد سلولی را به صورت غیرمستقیم تحت تأثیر قرار می دهند (از طریق اجازه دادن به رخداد جهش در سایر ژن ها، طی فرآیند تقسیم سلولی طبیعی). یکی از مشخصات اصلی بیمارانی که دارای نقایص ترمیمی هستند، بی ثباتی ریزاقمار<sup>۴</sup> (MSI) است. ریزاقمارها تکرار یک به شش نوکلئوتیدی هستند که روی ژنوم یافت می شوند. در افراد طبیعی، طول این ریزاقمارها ثابت می ماند، اما در بیماران مبتلا به HNPCC، این اقمارها بی ثبات بوده و طول آنها افزایش یا کاهش می یابد. اگرچه

1- histocompatibility

2- hereditary nonpolyposis colon carcinoma

3- mismatch

4. microsatellite instability

HNPCC تنها مسؤول ۴-۲٪ سرطان‌های کولون است اما به سبب جهش‌های اکتسابی مختل‌کننده عملکرد ژن‌های ترمیم ناجوری، MSI را می‌توان در ۱۵٪ سرطان‌های تک‌گیر شناسایی نمود. ژن‌های تنظیم‌کننده رشد که در HNPCC دچار جهش می‌شوند عبارتند از ژن‌های کدکننده گیرنده  $TWF-\beta$  نوع II، BAX و سایر انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور.

### گزرودرما پیگمانتوزوم

گزرودرما پیگمانتوزوم، نوعی اختلال اتوزومی مغلوب است که به سبب نقص در ترمیم DNA ایجاد می‌شود. این بیماری با خطر افزایش یافته سرطان‌های ناشی از تابش نور آفتاب به پوست، همراهی دارد. نور فرابنفش باعث اتصال متقاطع واحدهای پیریمیدین می‌شود، که بدین ترتیب جلوی همانندسازی طبیعی DNA را می‌گیرد. این‌گونه آسیب DNA توسط دستگاه ترمیم درآورنده نوکلئوتید ترمیم می‌شود. چندین پروتئین و ژن در ترمیم از طریق درآوردن نوکلئوتید دخالت دارند، و از دست رفتن ارثی هر یک از آنها می‌تواند باعث گزرودرما پیگمانتوزوم شود.

### بیماری‌های همراه با نقایص ترمیم DNA توسط بازآرایی هومولوگ

علاوه بر مثال‌هایی که پیشتر ذکر شد، گروه دیگری از اختلالات اتوزومی مغلوب متشکل از سندرم بلوم<sup>۱</sup>، آتاکسی تلانژکتازی<sup>۲</sup>، و کم‌خونی فانکونی<sup>۳</sup>، با افزایش حساسیت نسبت به سایر عوامل آسیب‌رساننده به DNA از قبیل پرتو یونیزه‌کننده (سندرم بلوم و آتاکسی تلانژکتازی) یا عوامل ایجادکننده اتصال متقاطع DNA، از قبیل گاز خردل (کم‌خونی فانکونی) مشخص می‌شوند. فوتوپث آنها پیچیده بوده و علاوه بر استعداد ابتلا به سرطان، شامل ویژگی‌های دیگری از قبیل نشانه‌های عصبی (آتاکسی تلانژکتازی)، کم‌خونی (کم‌خونی فانکونی) و نقائص تکاملی (سندرم بلوم) می‌باشند. همان‌طور که قبلاً نیز ذکر شد، ژن جهش‌یافته در آتاکسی تلانژکتازی، ATM است که به نظر می‌رسد در شناسایی و پاسخ به آسیب DNA که به علت اشعه یونیزان ایجاد می‌شود و در شروع فعال‌سازی p53 نقش دارد.

شواهد مربوط به نقش ژن‌های ترمیم DNA در ایجاد سرطان را می‌توان از مطالعه سرطان ارثی پستان نیز به دست آورد. جهش‌های رده زیای ایجادشده در دو ژن *BRCA1* و *BRCA2*، مسئول ۸۰٪ موارد سرطان خانوادگی پستان هستند. علاوه بر سرطان پستان، زنانی که دارای جهش *BRCA1* هستند خطر بسیار بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های اپی‌تلیال تخمدان دارند، و در چنین مردانی خطر بروز سرطان پروستات اندکی افزایش می‌یابد. به همین ترتیب، جهش‌های رده زیای ژن

*BRCA2* خطر ابتلا به سرطان پستان هم در مردان و هم زنان و همچنین سرطان‌های تخمدان، پروستات، لوزالمعده، مجاری صفراوی، معده، ملانوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B را افزایش می‌دهند. با اینکه عملکرد این ژن‌ها به طور کامل روشن نشده است، سلول‌های فاقد این ژن‌ها دچار شکستگی‌های کروموزومی و آنیپلوئیدی شدید می‌باشند. در واقع به نظر می‌رسد، هر دو ژن، حداقل به صورت نسبی، در مسیر ترمیم بازآرایی هومولوگی DNA نقش دارند. به عنوان مثال *BRCA1* با چند پروتئین در مسیر بازآرایی هومولوگی، تشکیل کمپلکس می‌دهد و همچنین با مسیر ATM کیناز نیز ارتباط دارد. *BRCA2* یکی از چندین ژنی است که در آنمی فانکونی دچار جهش می‌شود و پروتئین *BRCA2* به RAD51 که پروتئین مورد نیاز برای کاتالیز واکنش اولیه بازترکیب همگن است، اتصال می‌یابد. همانند سایر ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، برای ایجاد سرطان می‌بایست هر دو نسخه *BRCA1* و *BRCA2* غیرفعال شوند. با اینکه ارتباط *BRCA1* و *BRCA2* با سرطان‌های خانوادگی پستان به اثبات رسیده است، ولی این ژن‌ها به‌ندرت در موارد تک‌گیر سرطان پستان غیرفعال می‌شوند. از این نظر، *BRCA1* و *BRCA2* با سایر ژن‌های سرکوبگر تومور، نظیر *APC* و *TP53*، که در هر دو نوع سرطان‌های خانوادگی و تک‌گیر غیرفعال می‌شوند، تفاوت دارند.

### سرطان‌های ناشی از جهش‌های القاشده توسط ناپایداری ژنومی تنظیم شده: نئوپلاسم‌های لنفاوی

نوع خاصی از آسیب به DNA نقش مرکزی در پاتوژنز تومورهای لنفوسیت‌های B و T ایفا می‌کند. همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، ایمنی اکتسابی به توانایی سلول‌های B و T در ایجاد تنوع در ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی‌شان بستگی دارد. سلول‌های B نابالغ و پیش‌سازهای سلول T، هر دو محصولات ژنی به نام RAG1 و RAG2 تولید می‌کنند که با ایجاد نوترکیبی قطعه V(D)J، به سرهم‌شدن ایمونوگلوبولین‌های عملکردی و گیرنده‌های سلول T، کمک می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌های B بالغ پس از برخورد با آنتی‌ژن، آنزیمی تخصص‌یافته به نام سیتوزین دآمیناز القا شده به دنبال فعال شدن<sup>۴</sup> (AID) تولید می‌کنند که هر دو واکنش نوترکیبی تعویض کلاس ژن ایمونوگلوبولین و افزایش جهش‌های سوماتیک را کاتالیز می‌نمایند. خطاهایی که طی رونویسی از ژن گیرنده آنتی‌ژن و ایجاد تنوع در آن رخ می‌دهند

1- Bloom's syndrome

2- ataxia telangiectasia

3- Fanconi's anemia

4- activation-induced cytosine deaminase

مستول بروز جهش‌هایی هستند که به ایجاد نئوپلاسم‌های لنفاوی می‌انجامند (در فصل ۱۲ به جزئیات بحث می‌شود).

## خلاصه

### ناپایداری ژنوم، توانایی ایجاد بدخیمی

- بیمارانی که دارای جهش‌های ارثی ژن‌های دخیل در ترمیم DNA هستند در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان قرار دارند.
- بیماران مبتلا به سندرم HNPCC دچار نقائصی در دستگاه ترمیم نواقص هستند و دچار کارسینوم‌های کولون می‌شوند. این بیماران دارای بی‌ثباتی ریزاقماری (MSI) هستند که در آن تکرارهای کوتاه ژنوم، طول آن را تغییر می‌دهند.
- بیماران مبتلا به گزرودرما پیگمنتوزا دچار نقص در مسیر ترمیم نوکلئوتید بوده و در معرض خطر بالای ایجاد سرطان‌های پوست به دنبال تماس با اشعه UV می‌باشند. این امر به علت ناتوانی ترمیم دیم‌های پیریمیدینی است.
- سندرم‌هایی که دارای نواقصی در مسیر ترمیم DNA هستند شامل گروهی از اختلالات می‌باشند (نظیر سندرم بلوم، آتا کسی تلانژکتازی و آنمی فانکونی) که با افزایش حساسیت به عوامل آسیب‌رسان DNA نظیر پرتوتابی یونیزان همراه است. *BRCA1* و *BRCA2* که در سرطان‌های خانوادگی پستان جهش می‌یابند در ترمیم DNA نقش دارند.
- جهش در سلول‌های لنفاوی که محصولات ژنی القاکننده ناپایدار ژنومی را بیان می‌کنند (*AID*, *RAI1*, *RAI2*) علل مهم ایجاد نئوپلاسم‌های لنفاوی هستند.

### التهاب ایجادکننده تومور و توانایی بدخیمی

سرطان‌های ارتشاح‌یابنده، نوعی التهاب مزمن را برمی‌انگیزند. در بیمارانی که سرطان‌های پیشرفته دارند، این التهاب می‌تواند علایم و نشانه‌های سیستمیک ایجاد کند، ازجمله آنمی (که به آن آنمی بیماری مزمن نیز می‌گویند)، خستگی و کاشکسی. با این حال، مطالعاتی که بر روی مدل‌های حیوانی انجام گرفته است، نشان داده است که سلول‌های التهابی، نوعی ریزمحیط را فراهم می‌کنند که بسیاری از شاه‌علامت‌های سرطان، در این ریزمحیط به تحقق می‌پیوندند. این اثرات، ممکن است ناشی از

درهم‌کنش‌های مستقیم، بین سلول‌های التهابی و سلول‌های تومور باشد یا نتیجه اثرات غیرمستقیم سلول‌های التهابی بر سایر سلول‌های استرومایی مقیم (خصوصاً فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان و سرطان‌های اندوتلیال) باشد. اثرات سلول‌های التهابی و سلول‌های استرومایی مقیم، بر سرطان‌ها، در زیر آورده شده است:

- آزادسازی فاکتورهای پیش‌برنده تکثیر. لکوسیت‌های ارتشاح یافته و سلول‌های استرومایی فعال شده، طیف وسیعی از فاکتورهای رشد را ترشح می‌کنند، ازجمله EGF و پروتئازهایی که می‌توانند فاکتورهای رشد را از ماتریکس خارج سلولی (ECM) آزاد کنند.
- از میان برداشتن مهارکننده‌های رشد. همان‌طور که پیشتر ذکر شد، رشد سلول‌های اپی‌تلیال، به وسیله تماس سلول به سلول و تعاملات سلول-ECM، مهار می‌شود. پروتئازهایی که به وسیله سلول‌های التهابی آزاد می‌شوند، می‌توانند مولکول‌های چسبنده‌ای که این تعاملات را واسطه‌گری می‌کنند، را تجزیه کنند و این مانع را از سر راه رشد تومور بردارند.
- افزایش مقاومت به مرگ سلولی. جداسدن سلول‌های اپی‌تلیال از غشاهای پایه، و تغییر در تعاملات سلول به سلول می‌تواند به نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده به نام آپوکیز منجر شود. به نظر می‌رسد که ماکروفاژهای همراه تومور، از طریق بیان مولکول‌های چسبنده‌ای همچون اینتگرین‌ها، که نوعی تعامل فیزیکی مستقیم با سلول‌های توموری برقرار می‌کنند، سبب جلوگیری از آپوکیز سلول‌های تومور می‌شوند.
- رگ‌زایی. سلول‌های التهابی، فاکتورهای متنوعی (از جمله VEGF) ترشح می‌کند که سبب پیشبرد رگ‌زایی می‌شوند.
- تهاجم و متاستاز. پروتئازهای آزادشده از ماکروفاژها، از طریق بازآرایی ECM، سبب پیشبرد تهاجم تومور می‌شوند؛ البته فاکتورهایی همچون TNF و EGF، به‌طور مستقیم، تحرک سلول‌های توموری را تحریک می‌کنند. سایر فاکتورهای آزادشده از سلول‌های استرومایی، نظیر  $TGF-\beta$ ، عبور اپی‌تلیال - مزانشیمال (EMT) را پیش می‌برند؛ EMT فرآیندی کلیدی در تهاجم و متاستاز است.
- فرار از ایمنی. این باور وجود دارد که طیف گسترده‌ای از فاکتورهای محلولی که توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های استرومایی ترشح می‌شوند، در ایجاد ریزمحیط تومور که خاصیت سرکوب ایمنی دارد، نقش دارند. فاکتورهای موردنظر، احتمالاً مواردی از قبیل  $TGF-\beta$  باشد که از طریق فراخوانی سلول‌های T تنظیم‌کننده (که فعالیت مهار ایمنی

## سرطانزاهای شیمیایی

بیش از ۲۰۰ سال از زمانی که جراح لندن، سر پرسوال پات<sup>۱</sup> سرطان پوست اسکروتوم در لوله‌پاک‌کن‌ها را به درستی به قرارگیری مزمن در معرض دوده نسبت داد می‌گذرد. چند سال بعد، براساس این مشاهده، «اتحادیه صنفی لوله‌پاک‌کن‌های دانمارک» چنین حکم کرد که اعضاء آن باید هر روز استحمام کنند. از آن زمان تاکنون هیچ اقدام بهداشت عمومی این قدر در مهار شکلی از سرطان موفق نبوده است! از آن زمان تاکنون، نشان داده شده است که صدها ماده شیمیایی در حیوانات سرطان‌زا می‌باشند.

برخی از عوامل اصلی در جدول ۵-۶ نشان داده شده‌اند. نظراتی نیز در این مورد ارائه شده است.

### عوامل با تأثیر مستقیم

این مواد، برای سرطان‌زا شدن نیاز به هیچ‌گونه تبدیل متابولیکی ندارند. اینها عموماً سرطانزاهای ضعیفی هستند اما مهم می‌باشند چرا که برخی از آنها داروهای شیمی درمانی سرطان (مثلاً، عوامل آلکیله‌کننده) هستند که عود برخی انواع سرطان (مثلاً لنفوم هوچکین) را با موفقیت درمان قطعی نموده، مهار کرده، یا به تأخیر انداخته‌اند، اما بعداً شکل دیگری از سرطان (معمولاً لوسمی) را ایجاد نموده‌اند. هنگامی که کاربرد اولیه این عوامل جهت اختلالات غیرنئوپلاستیک از قبیل آرتریت روماتوئید یا گرانولوماتوز و گتر باشد، این امر حتی از آنچه هست نیز غم‌انگیزتر می‌شود. خطر بروز سرطان القاء شده پایین است، اما این واقعیت که چنین خطری وجود دارد حکم به مصرف معقول این قبیل عوامل می‌دهد.

### عوامل با تأثیر غیرمستقیم

این مواد شیمیایی پیش از آن که فعال شوند نیاز به تبدیل متابولیک دارند. برخی از قوی‌ترین سرطانزاهای شیمیایی غیرمستقیم - هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای - در سوخت‌های فسیلی وجود دارند. مثلاً، بنزوآپیرن<sup>۲</sup> و سایر سرطانزاهای در احتراق تنباکو در هنگام سیگار کشیدن - که در دمای بالا صورت می‌پذیرد - تشکیل می‌شوند. این فرآورده‌ها در ایجاد سرطان ریه در سیگاری‌ها دخیل هستند و در روزگاران قدیم، بنزوآپیرین‌ها که در فرآیند سوختن زغال سنگ به وجود می‌آمدند، احتمالاً عامل بروز بالای سرطان اسکروتوم، در لوله‌پاک‌کن‌ها بودند. هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای ممکن است از چربی‌های حیوانی طی فرآیند کباب‌کردن گوشت نیز ایجاد شوند و در گوشت و

دارند) یا مهار عملکرد سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+، عمل می‌کنند. همچنین شواهد روزافزونی به دست آمده است که سرطان‌های پیشرفته، حاوی ماکروفاژهای فعال شده به روش آلترناتیو (M2) می‌باشند (فصل ۳). این ماکروفاژهای M2، فاکتورهایی را ترشح می‌کنند که سبب پیشبرد رگ‌زایی، تکثیر فیبروبلاست و رسوب کلاژن می‌شوند، و تمام این موارد مذکور، هم در تومورها و هم در زخم‌های در حال ترمیم دیده می‌شوند؛ مشاهده‌ای که به ما می‌گوید: «تومورها شبیه زخم‌هایی‌اند که بهبود نمی‌یابند».

اینکه دقیقاً چگونه سرطان‌ها، سلول‌های التهابی را برای حمایت از رشدشان، «دستکاری» می‌کنند، به‌طور کامل روشن نیست. با این حال، نتایج به دست آمده از مطالعات حیوانی، جالب است و این امکان را فراهم می‌کند که درمان‌هایی طراحی شوند که التهاب القا شده توسط تومور و پیامدهای متعاقب آن را هدف بگیرند. به‌طور مثال، بیان آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) که سبب تبدیل شدن آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها می‌شود با محرک‌های التهابی القا می‌شود و در سرطان کولون و سایر تومورها افزایش می‌یابد. استفاده از مهارکننده‌های COX-2، در چندین مطالعه همه‌گیرشناختی، با کاهش خطر سرطان کولورکتال همراهی داشته است.

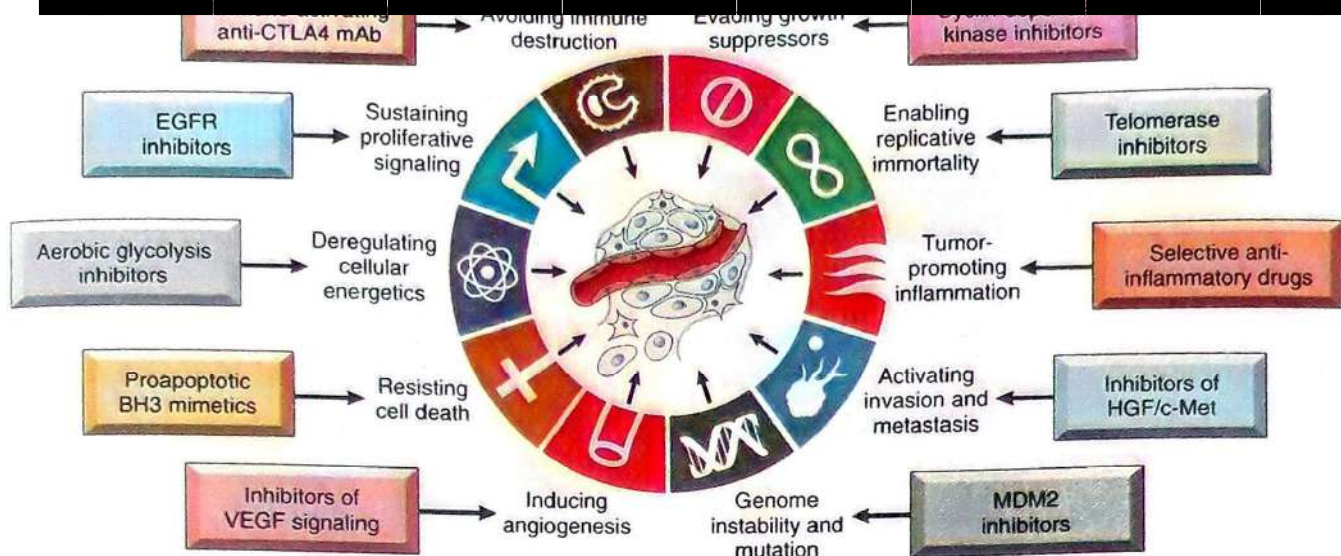
نتایج بالینی مهمی از اصول مطرح شده در بحث هال‌مارک‌های سرطان حاصل می‌شوند: این هال‌مارک‌ها نقشه‌ای هستند برای تکوین عوامل دارویی جدید جهت درمان سرطان (شکل ۳۱-۶).

## سبب‌شناسی سرطان: عوامل سرطان‌زا

عوامل سرطان‌زا، موجب آسیب‌های ژنتیکی می‌شوند و آسیب ژنتیکی، قلب فرآیند سرطان‌زایی است. چه عواملی باعث چنین آسیبی می‌شوند؟ سه رده از عوامل سرطان‌زا را می‌توان شناسایی کرد: (۱) مواد شیمیایی، (۲) انرژی تابشی، و (۳) عوامل میکروبی. مواد شیمیایی و انرژی تابشی علل ثابت‌شده سرطان در انسان می‌باشند، و ویروس‌های انکوژن در بیماری‌زایی تومورها در چندین مدل حیوانی و برخی تومورهای انسانی دخالت دارند. در بحث آتی هر رده از این عوامل جداگانه مدنظر قرار داده می‌شوند، اما ذکر این نکته حائز اهمیت است که چندین عامل ممکن است هماهنگ با یکدیگر یا به‌طور متوالی عمل نمایند تا ناهنجاری‌های ژنتیکی متعدد مشخص‌کننده سلول‌های نئوپلاستیک را ایجاد کنند.

1 - Sir Percival Pott

2 - Benzo[a]pyrene



شکل ۳۱-۶ درمان هدفمند شاه‌علامت‌های سرطان.

چنین آتزیم‌هایی، خطر بروز سرطان را در افراد مختلف ارزیابی کرد.

چند عامل دیگر در خور اشاره‌ای مختصر هستند. آفاتوکسین  $B_1$  مورد توجه است زیرا عاملی است که در طبیعت وجود داشته و توسط برخی سوش‌های آسپرژیلوس، کپکی که روی غلات و خشکباری که به‌طور مناسب انبار نشده‌اند می‌روید، تولید می‌شود. یک همبستگی قوی میان سطح این آلاینده غذایی در رژیم غذایی و میزان بروز کارسینوم سلول کبدی در برخی قسمت‌های آفریقا و خاور دور وجود دارد. به‌علاوه، باید به کلرید وینیل، آرسنیک، نیکل، کروم، حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و بیفنیل‌های پلی‌کلره<sup>۶</sup> (PCBها) به عنوان سرطان‌زاهای بالقوه در محل کار و گوشه و کنار منزل توجه داشت. در نهایت باید به نگرانی حاصل از نگهدارنده‌های غذایی اشاره نمود. این موارد آمین‌های غذایی را به نیتروآمین تبدیل می‌کنند. نیتروآمین‌ها به نظر سرطان‌زا می‌رسند.

### مکانیسم‌های عمل سرطان‌زاهای شیمیایی

از آنجایی که تغییر شکل بدخیم از جهش‌هایی که پروتئوکژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر سرطان را مبتلا می‌کنند ناشی می‌شود، جای شگفتی نخواهد بود که بیشتر سرطان‌زاهای شیمیایی جهش‌زا باشند. در واقع، همه کارسینوژن‌های با اثر مستقیم و قطعی دارای گروه‌های الکتروفیل بسیار واکنش‌دهنده هستند که به

ماهی دودی وجود دارند. فرآورده‌های فعال اصلی موجود در بسیاری از هیدروکربن‌ها اپوکسیدها هستند که فرآورده‌های افزایشی کووالانی با مولکول‌های موجود در سلول، به ویژه DNA، اما همچنین با RNA و پروتئین‌ها، تشکیل می‌دهند.

یک رده دیگر از عوامل غیرمستقیم عبارت است از آمین‌های معطر<sup>۱</sup> و رنگ‌های آزو<sup>۲</sup>. بتا - نفتیلامین<sup>۳</sup>، پیش از آن که سرطان‌زا بودن آن شناخته شود، مسئول ۵۰ برابر افزایش در میزان بروز سرطان‌های مثانه در کارگران صنایع رنگ و لاستیک آنیلین<sup>۴</sup> که به شدت در معرض این ماده قرار داشتند بود. سرطان‌زاهای شغلی بسیار دیگری در جدول ۵-۶ نام برده شده‌اند. برخی از رنگ‌های آزو رابه منظور رنگ دادن به غذاها تولید کرده‌اند (مثلاً، زرد کره‌ای برای آن که مارگارین را اشتهاآورتر کنند و قرمز روشن برای گیل‌اسهای ماراشینو). زیبایی‌شناسی به چه قیمتی تمام می‌شود؟ از آنجا که بسیاری از سرطان‌زاهای شیمیایی برای تبدیل شدن به عوامل تخریب‌کننده DNA نیازمند فعال شدن متابولیک هستند، توجه زیادی به مسیرهای آنزیمی مسئول این روندها معطوف شده است. مخصوصاً، منواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P-450 در تولید واسطه‌های جهش‌زا از بسیاری از مواد سرطان‌زا دخالت دارند. ژن‌های کدکننده این آنزیم‌ها چندشکلی هستند، و فعالیت آنزیمی آنها در میان افراد مختلف یکسان نیست. تصور می‌شود که آسیب‌پذیری نسبت به سرطان‌زاهای شیمیایی حداقل تا حدودی به شکل آلی اختصاصی آنزیم‌هایی که به ارث می‌رسند بستگی دارد. این مسئله و مشاهدات مشابه نشان می‌دهند که درآینده احتمالاً می‌توان از طریق بررسی ژنتیکی چندشکلی

1- aromatic

2- azo dyes

3- beta-naphthylamine

4- aniline

5- aflatoxin B<sub>1</sub>

6- poly chlorinated biphenyls

## جدول ۵-۶ سرطان‌زاهای شیمیایی اصلی

### سرطان‌زاهای با عمل مستقیم

#### عوامل آلکیل‌کننده

۱- پروپیولاکتون  
دی‌متیل سولفات  
دی‌ایپوکسی‌بوتان  
داروهای ضدسرطان (سیکلو فسفامید، کلرامبوسیل، نیتروز اوره‌ها و غیره)

#### مواد آسبیل‌کننده

۱- استیل - ایمیدازول  
دی‌متیل‌کاربامیل کلراید

### پیش‌سرطان‌زاهایی که مستلزم فعال‌سازی متابولیک هستند

#### هیدروکربن‌های معطر چندحلقه‌ای و دگر حلقه‌ای (heterocyclic)

بنز [A] نتراسن

بنزو [A] پیرن

دی‌بنز آنتراسن

۳- متیل کولانترون

۷، ۱۲- دی‌متیل بنز آنتراسن

### آمین‌های معطر، آمیدها و رنگ‌های آزو

۲- نفتیل آمین (β- نفتیل آمین) بنزیدین

۲- استیل آمینوفلورن

دی‌متیل آمینوآزوبنزن (زردکمره‌ای)

### فرآورده‌های گیاهی و میکروبی طبیعی

آفلاتوکسین B<sub>1</sub>

گریزئوفلووین

سیکازین

سافرول

دانه‌های betel [نوعی گیاه]

### سایرین

نیتروز آمین و آمیدها

کلریدوینیل، نیکل، کروم

حشره کش‌ها، قارچ‌کش‌ها

بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBها)

همراهی‌ها، ابزار اثبات‌کننده مفیدی در مطالعات اپیدمیولوژیک مربوط به سرطان‌زاهای شیمیایی به شمار می‌روند.

سرطان‌زایی برخی مواد شیمیایی توسط تجویز بعدی «پیش‌برها» (از قبیل استرهای فوربول<sup>۲</sup>، هورمون‌ها، فنل‌ها و داروها) که به تنهایی غیرتومورزا هستند افزایش می‌یابد. برای آن که مواد شیمیایی جهش‌زا، یا «آغازگر»، مؤثر باشند (شکل ۳۲-۶) باید قرارگیری مکرر یا مداوم در معرض پیش‌بر مربوطه به دنبال استعمال آنها صورت پذیرد. این توالی آغاز - پیش‌برد سرطان‌زایی شیمیایی سؤال مهمی را پیش می‌کشد: اگر پیش‌برها جهش‌زا نیستند، پس چگونه در تومورزایی مؤثر می‌باشند؟ هر چند اثرات پیش‌برهای توموری چندگانه‌اند، اما القاء تکثیر سلولی جزء لاینفک پیش‌بری تومور است. ظاهراً بیش از همه احتمال آن می‌رود که، در حالی که استعمال یک آغازگر ممکن است باعث فعال شدن انکوژنی از قبیل RAS از طریق جهش شود، استعمال بعدی پیش‌برها منجر به گسترش دودمانی سلول‌های آغاز شده (جهش یافته) می‌شود. دودمان آغاز شده سلول‌ها، که مجبور به تکثیر می‌شود، دچار جهش‌های اضافی گشته و در نهایت به یک تومور بدخیم تبدیل می‌شود. این مفهوم که تکثیر مداوم سلولی خطر جهش‌زایی و در نتیجه تغییر شکل نئوپلاستیک را افزایش می‌دهد، در سرطان‌زایی انسانی نیز صدق می‌کند. مثلاً، هیپرپلازی پاتولوژیک آندومتر (فصل ۱۹) و افزایش فعالیت بازساختی ملازم با آسیب مزمن سلول کبدی با پیدایش سرطان در این اندام‌ها مرتبط می‌باشند. چندین شکل از آسیب DNA (که به‌طور خودبه‌خود یا از طریق کنش سرطان‌زاها ایجاد می‌شوند) می‌توانند توسط آنزیم‌های سلولی ترمیم شوند. اگر چنین نبود، به احتمال زیاد میزان بروز سرطان ناشی از محیط بسیار بالاتر می‌شد. این امر به بهترین وجه توسط اختلالات ارثی نادر ترمیم DNA، شامل گزردرما پیگمنتوزوم، که با ترمیم ناقص DNA و افزایش شدید خطر ابتلا به سرطان‌های القاء شده توسط نور فرابنفش و برخی مواد شیمیایی مرتبط می‌باشد، نشان داده می‌شود.

## خلاصه

### سرطان‌زاهای شیمیایی

- سرطان‌زاهای شیمیایی دارای گروه‌های الکتروفیل بسیار واکنش‌دهنده هستند که مستقیماً به DNA آسیب رسانده و به جهش و نهایتاً سرطان می‌انجامند.
- سرطان‌زاهای با تأثیر مستقیم برای سرطان‌زا شدن

1- promoters

2- phorbol

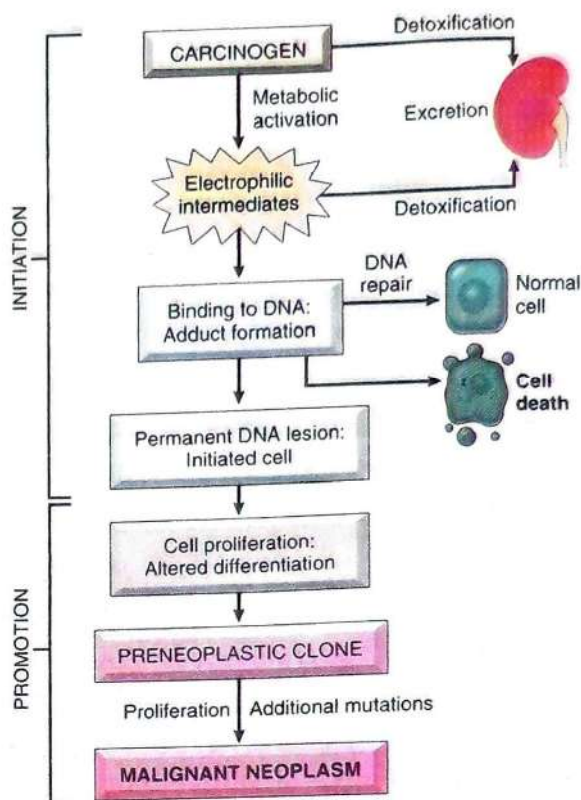
DNA و پروتئین‌ها و RNA اتصال می‌یابد. اگرچه هر ژنی می‌تواند هدف سرطان‌زاهای شیمیایی باشد، انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌کننده توموری که به‌طور شایع دچار جهش می‌شوند (نظیر RAS و TP53) اهداف مهم کارسینوژن‌های شیمیایی هستند. در حقیقت، کارسینوژن‌های شیمیایی خاص نظیر آفلاتوکسین B<sub>1</sub> سبب جهش‌های مشخص در ژن TP53 می‌شوند نظیر شناسایی «جهش امضا» در ژن TP53 که نقش آفلاتوکسین را به عنوان علت به اثبات می‌رساند. این قبیل

## سرطانزایی ناشی از پرتوتابی

پرتوتابی، صرف نظر از منبع آن - پرتوهای فرابنفش نور آفتاب، پرتوهای X، شکافتن هسته‌ای، رادیونوکلیدها - یک سرطانزای ثابت شده است. معدنچینی که در معادن عناصر پرتوزا کار کرده‌اند دچار افزایشی به میزان ده برابر در میزان بروز سرطان‌های ریه شده‌اند. پی‌گیری بازماندگان بمب‌های اتمی افکنده در هیروشیما و ناگازاکی نشان‌دهنده افزایش چشمگیر در میزان بروز لوسمی - به ویژه لوسمی میلوپستی حاد و مزمن - پس از یک دوره نهفتگی با میانگین حدوداً ۷ ساله بوده است. چند دهه بعد، خطر لوسمی برای کسانی که به شدت در معرض قرار گرفته بودند هنوز هم بالاتر از سطح جمعیت‌های شاهد است، و همچنین است میزان مرگ‌ومیر در اثر کارسینوم تیروئید، پستان، کولون و ریه و غیره. سانحه نیروگاه هسته‌ای چرنوبیل در شوروی سابق هنوز هم تلفات خود را به شکل میزان بالای بروز سرطان در مناطق اطراف تحمیل می‌کند. اخیراً ترس پژوهشگران از این امر است که اشعه‌های آزاد شده از نیروگاه اتمی در ژاپن که طی زلزله و سونامی مرگبار دچار آسیب شد، می‌تواند سبب افزایش قابل توجه میزان بروز سرطان در نواحی مجاور شود.

پرتوتابی درمانی سرطان‌های پاپیلر تیروئید در کسانی که در معرض پرتوتابی سر و گردن قرار گرفته‌اند، می‌تواند سال‌ها بعد ایجاد شود. اثر پرتوهای یونیزه‌کننده به اثرات جهش‌زای آن مربوط می‌شود؛ این پرتوها باعث شکستگی کروموزومی، جابه‌جایی‌ها، و با شیوع کمتر، جهش‌های نقطه‌ای می‌شوند. از نظر زیست‌شناختی، به نظر می‌رسد که شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای مهم‌ترین اثر سرطانزای پرتوها هستند.

اثرات انکوژنیک پرتوهای فرابنفش (UV) به ویژه شایان ذکر هستند چرا که اهمیت ترمیم DNA را در سرطانزایی بارزتر می‌سازند. پرتو UV طبیعی مشتق از خورشید می‌تواند باعث سرطان‌های پوستی شود (ملانوم‌ها، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی، و کارسینوم‌های سلول قاعده‌ای). کسانی که بیش از همه در معرض خطر می‌باشند، افراد سفیدپوستی هستند که در مناطقی که مقادیر زیادی از نور آفتاب را دریافت می‌کنند زندگی می‌کنند. بدین ترتیب، سرطان‌های پوست بی‌حفاظ در استرالیا و زلاندنو به ویژه شایعند. سرطان‌های غیرملانومی پوست با میزان تجمعی کلی تماس با اشعه UV ارتباط دارند، در حالی که ملانوم‌ها با تماس شدید و متناوب با این اشعه مرتبط می‌باشند (نظیر آنچه که در حین گرفتن حمام آفتاب رخ می‌دهد). نور UV چندین اثر بیولوژیک بر سلول‌ها دارد. آنچه ارتباط ویژه‌ای با



شکل ۳۲-۶ شمای کلی وقایع موجود در سرطانزایی به وسیله عوامل شیمیایی. توجه داشته باشید که پیش‌رها، سبب توسعه مونوکلونال سلول ابتدایی و در نتیجه ایجاد یک کلون پره‌نوپلاستیک می‌شوند. تکثیر بیشتر که به وسیله پیش‌رها و سایر فاکتورها القا می‌شود، سبب تجمع جهش‌های بیشتر و ظهور تومور بدخیم می‌شود.

نیازمند تغییر نمی‌باشند در حالی که عوامل با تأثیر غیرمستقیم تا زمانی توسط مسیر متابولیک درون‌زاد فعال نشوند، تأثیر نخواهند داشت. بنابراین چند شکلی بودن آنزیم‌های برون‌زا از جمله سیتوکروم p-450 به روند سرطانزایی تأثیر خواهد داشت.

- به دنبال تماس یک سلول با یک عامل جهش‌زا یا آغازگر، ایجاد تومور تحت تأثیر تماس با پیش‌برنده‌ها تسریع خواهد شد. این پیش‌برنده‌ها تکثیر سلول‌های جهش یافته را تحریک می‌کنند.
- نمونه‌های سرطان‌زایی انسان شامل اثرات مستقیم نظیر عوامل آلکلیله‌کننده مورد استفاده در شیمی درمانی، اثرات غیرمستقیم (نظیر بنزوسپیرین، رنگ‌های مصنوعی و آفلاتوکسین) و عوامل پیش‌برنده می‌باشند که هیپرپلازی پاتولوژیک در کبد و اندومتر ایجاد می‌کند.

سرطانزایی دارد توانایی آسیب رساندن به DNA از طریق تشکیل دیم‌های پیریمیدین است. این نوع از آسیب DNA به وسیله مجموعه پیچیده‌ای از پروتئین‌ها ترمیم می‌گردد که اثر ترمیمی آنها به صورت حذف نوکلئوتیدها انجام می‌شود. در صورت تماس شدید با اشعه UV، ممکن است سیستم‌های ترمیمی قدرت جبران آسیب‌ها را نداشته باشند و سرطان پوست ایجاد شود. اهمیت حذف نوکلئوتیدها در روند ترمیم، به نحو بارزی در یک بیماری ارثی موسوم به گزردرما پیگمانتوزوم مشاهده می‌شود. در این افراد، مکانیسم ترمیم از طریق درآوردن نوکلئوتیدها معیوب یا دچار کمبود است، و از این رو افزایش بسیار در استعداد ابتلا به سرطان‌های پوستی وجود دارد.

## خلاصه

### سرطان‌زایی ناشی از پرتوتابی

- پرتوتابی یونیزان سبب شکستگی کروموزومی، جابجایی و با شیوع کمتر جهش‌های نقطه‌ای شده و به آسیب ژنتیکی و سرطان‌زایی می‌انجامد.
- اشعه UV تشکیل دیم‌های پیریمیدینی DNA را که به جهش می‌انجامد، القا می‌نماید. بنابراین اشعه UV سبب کارسینوم سلول سنگفرشی و ملانوم پوستی می‌شود.

### سرطان‌زایی ویروسی و میکروبی

ثابت شده است که تعداد زیادی از ویروس‌های DNA و RNA در حیوانات، از قورباغه گرفته تا نخستین‌ها<sup>۱</sup>، سرطانزا می‌باشند. با این حال، علیرغم بررسی‌های گسترده، تنها تعداد کمی از ویروس‌ها با بروز سرطان در انسان ارتباط داده شده‌اند. بحث ما عمدتاً محدود به ویروس‌های سرطان‌زای انسانی است. همچنین نقش تازه شناخته‌شده هلیکوباکتر پیلوری در سرطان معده نیز شرح داده می‌شود.

#### ویروس‌های سرطان‌زای RNA

بررسی رتروویروس‌های سرطانزا در حیوانات بینش چشمگیری درباره اساس ژنتیکی سرطان فراهم ساخته است. ویروس لوسمی سلول T انسانی<sup>۱</sup>، تنها رتروویروسی است که اثر سرطان‌زایی آن به اثبات رسیده است.

ویروس لوسمی سلول T انسانی ۱ (HTLV-1)<sup>۲</sup> عامل شکلی از لوسمی / لنفوم سلول T مرتبط است که در برخی قسمت‌های ژاپن، حوزه کارائیب، آمریکای جنوبی و آفریقا آندمیک بوده اما

به‌طور تک‌گیر در جاهای دیگر، شامل ایالات متحده، یافت می‌شود. تخمین زده می‌شود که ۲۰-۱۵ میلیون نفر در سراسر دنیا با HTLV-1 آلوده شده‌اند. همانند ویروس سندرم کمبود اکتسابی ایمنی (ایدز)، HTLV-1 گرایش به سلول‌های T از نوع CD4+ دارد و از این‌رو این زیرمجموعه از سلول‌های T، هدف عمده تغییر شکل نئوپلاستیک می‌باشند. عفونت انسانی مستلزم انتقال سلول‌های T آلوده شده، از طریق آمیزش جنسی، فرآورده‌های خونی یا شیردادن از پستان است. لوسمی تنها در حدوداً ۵-۳٪ از افراد آلوده شده و پس از یک دوره نهفتگی طولانی ۴۰-۶۰ ساله پدیدار می‌شود.

شک چندانی وجود ندارد که آلوده‌شدن لنفوسیت‌های T به HTLV-1 برای لوسمی‌زایی ضروری است، اما مکانیسم‌های مولکولی تغییر شکل به طور کامل روشن نشده‌اند. HTLV-1 دارای انکوژن وروسی است و در مقایسه با رتروویروس‌های حیوانی خاص، هیچ جایگاه ثابت ژنی در مجاورت انکوژن سلولی وجود ندارد. در حقیقت، وقفه زمانی طولانی بین عفونت اولیه و ایجاد بیماری نشان از روندی چند مرحله‌ای دارد که در حین آن بسیاری از جهش‌های انکوژنی با یکدیگر اثر تجمعی خواهند داشت. ژنوم HTLV-1 علاوه بر ژن‌های معمول رتروویروسی (gag، pol و env)، حاوی یک ناحیه منحصر به فرد موسوم به tax است. این ناحیه چندین پروتئین را کد می‌کند، که از جمله آنها پروتئینی موسوم به Tax است. Tax، برای همانندسازی ویروس لازم است، چرا که این پروتئین، رونویسی از RNA را از تکرار انتهایی طولیل ۵'، تحریک می‌کند. همچنین Tax، رونویسی از چندین ژن سلول میزبان را تغییر می‌دهد و با پروتئین‌های پیام‌رسانی سلول میزبان، درهم‌کنش برقرار می‌کند. بدین علل، Tax در اکتساب چندین شاه‌علامت سرطان نقش دارد، از جمله موارد زیر:

- افزایش بقا و رشد سلول‌های عفونی شده. به نظر می‌رسد که Tax، با کیناز p13 برهم‌کنش دارد و بنابراین آبشار پیام‌رسانی پایین دست این کیناز را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. به خاطر می‌آورید که کیناز p13، سبب افزایش بقا و پیشبرد تغییرات متابولیک افزایش‌دهنده رشد می‌شود. همچنین Tax، سبب تنظیم افزایشی سیکلین D و کاهش بیان چندین مهارکننده CDK می‌شود، تغییری که سبب پیشبرد چرخه سلولی می‌شود. در نهایت، Tax می‌تواند فاکتور رونویسی NF-κB می‌شود، فاکتوری که سبب افزایش بقای انواع سلول‌ها، از جمله لنفوسیت‌ها می‌شود.
- افزایش ناپایداری ژنومی. Tax ممکن است از طریق ایجاد

1- primates

2- human T-cell leukemia virus-1

است که نیازی به توضیح و بررسی بیشتر ندارد. سایر موارد در این جا توضیح داده می‌شوند. همچنین در خلال توضیحاتمان راجع به HBV، توضیح مختصری هم درباره سرطان‌زایی ویروس هپاتیت C (RNA ویروس) خواهیم داد، چرا که هر دوی این ویروس‌ها از عوامل آسیب مزمن کبدی و سرطان کبد می‌باشند.

### پاپیلوما ویروس انسانی

تعداد زیادی از انواع ویروس HPV که از نظر ژنتیکی متمایز می‌باشند شناسایی شده‌اند. برخی انواع (مثلاً، ۱، ۲، ۴ و ۷) قطعاً باعث بروز پاپیلوم‌های خوش خیم سنگفرشی (زگیل) در انسان می‌شوند (فصل‌های ۱۸ و ۲۴). زگیل‌های تناسلی پتانسیل بدخیمی پائینی دارند و با HPV‌های کم خطر (عمدتاً HPV-6 و HPV-11) ارتباط دارند. بالعکس، HPV‌های پرخطر (نظیر انواع ۱۶ و ۱۸) سبب بروز سرطان‌های مختلفی به ویژه کارسینوم سلول سنگفرشی سرویکس و ناحیه آنورئیتال می‌شوند. علاوه بر این، حداقل ۲۰٪ سرطان‌های دهانی - حلقی به ویژه آنهایی که از لوزه‌ها منشا می‌گیرند با HPV مرتبط‌اند.

استعداد سرطان‌زایی HPV را می‌توان به فرآورده‌های دو ژن زودرس ویروسی، E6 و E7، نسبت داد (شکل ۳۳-۶). هر یک از این ژن‌ها آثار متعددی دارند که پیش - سرطانزا می‌باشند.

- آثار سرطان‌زای پروتئین E6. پروتئین E6 به p53 متصل شده، و واسطه تحریک آن می‌باشد. این پروتئین همچنین بیان TERT را تحریک می‌کند. TERT زیر واحد تجزیه گر تلومراز (عامل جاودانگی سلول‌ها) است، E6 حاصل از HPV‌های پر خطر نسبت به E6 حاصل از HPV‌های کم خطر، میل ترکیبی بالاتری به p53 دارد. این ویژگی می‌تواند سبب بروز سرطان‌زایی شود.

- آثار سرطان‌زای E7. آثار پروتئین E7 مکمل آثار پروتئین E6 می‌باشند و پایه همه آنها تسریع عبور سلول از نقطه واریسی G1-S است. E7 به پروتئین RB متصل شده و عوامل رونویسی E2F را جابه‌جا می‌کند. این عوامل رونویسی به طور معمول همراه با RB، پیش‌روی سلول در چرخه سلولی را تحریک می‌کنند. همچنان که در مورد E6 و p53 گفتیم، پروتئین‌های E7 حاصل از انواع پرخطر HPV نسبت به E7 حاصل از انواع کم خطر HPV، میل ترکیبی بالاتری به RB دارند. E7 همچنین مهارکننده‌های CDK (P21 و P27) را غیر فعال می‌کند و به سیکلین‌های A و E متصل شده و احتمالاً آنها را فعال می‌کند.

اختلال در عملکردهای ترمیم DNA و اثر بر نقاط واریسی چرخه سلولی، سبب ناپایداری ژنومی شود. در راستای این اختلالات، لوسمی‌های مرتبط با HTLV-1، تمایل بالایی به میزان بالای آنوپلوئیدی دارند.

چگونه مراحل ایجاد لنفوم/لوسمی سلول T، به‌طور کامل شناخته شده نیست، اما به نظر می‌رسد که عفونت با HTLV-1، سبب گسترش نوعی جمعیت سلولی پلی‌کلونال غیربدخیم شود و این رخداد ناشی از اثرات تحریکی Tax، بر چرخه سلولی باشد. این سلول‌های T در حال تکثیر، به علت ناپایداری ژنومی، در معرض خطر افزایش یافته جهش می‌باشند. این ناپایداری ژنومی سبب می‌شود که جهش‌های انکوژن تجمع یابند و نهایتاً یک جمعیت کلونال نئوپلاستیک، ظهور یابد. شایع‌ترین جهش راننده در این موارد، جهش‌هایی هستند که سبب افزایش پیام‌رسانی گیرنده سلول T و تحریک فعال‌سازی NF-κB می‌شوند.

### خلاصه

#### ویروس‌های سرطان‌زای RNA دار

- HTLV-1 موجب لوسمی سلول T می‌شود که در ژاپن و کارائیب اندمیک می‌باشد.
- HTLV-1 پروتئین ویروسی Tax را کدگذاری می‌کند که محرک تکثیر، و تقویت‌کننده بقای سلول بوده و در کنترل چرخه سلولی دخالت می‌کند. اگرچه این تکثیر در ابتدا به صورت پلی‌کلونال است، سلول‌های T تکثیر یافته در معرض خطر بالای جهش‌های ثانویه‌ای هستند که می‌توانند منجر به پیدایش یک لوسمی مونوکلونال شوند.

#### ویروس‌های سرطان‌زای DNA دار

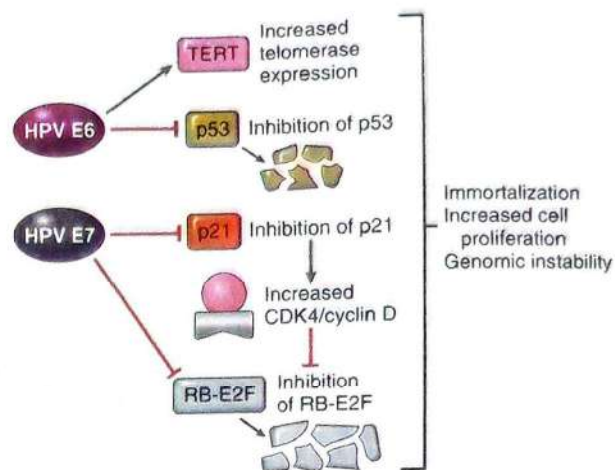
همانند ویروس‌های RNA دار، چندین ویروس سرطان‌زای DNA دار که باعث بروز تومور در حیوانات می‌شوند، شناسایی شده‌اند. پنج DNA ویروس - پاپیلوما ویروس (HPV)، ویروس اپشتین - بار (EBV)، ویروس هرپس سارکوم کاپوزی (KSHV)، که ویروس هرپس انسانی ۸ [HHV-8] هم نامیده می‌شود، یک ویروس پولیوما به نام ویروس سلول مرکل<sup>۱</sup> و ویروس هپاتیت B (HBV) - مورد توجه خاص هستند چرا که مظنون به ایجاد سرطان در انسان می‌باشند. KSHV و سارکوم کاپوزی در فصل ۵ شرح داده شده‌اند. ویروس سلول مرکل عامل نوعی سرطان خاص به نام کارسینوم سلول مرکل می‌باشد، که به قدری نادر

1- merkel cell virus

## ویروس اپشتین - بار

EBV که عضوی از خانواده هرپس ویروس‌ها است، اولین ویروسی است که به یک تومور انسانی یعنی لنفوم بزرکیت، مرتبط داشته شد. لنفوم بزرکیت نوعی تومور مهاجم است که در مناطق خاصی از آفریقا اندمیک بوده، و در سایر مناطق نیز به صورت اسپورادیک بروز پیدا می‌کند. در مناطق اندمیک، سلول‌های توموری در تقریباً تمام مبتلایان، حاوی ژنوم EBV می‌باشند. از زمان کشف اولیه EBV در لنفوم بزرکیت در حدود ۵۰ سال پیش، این ویروس به طرز شگفت‌آوری در سلول‌های تومورهای مختلف دیگری هم دیده شده است، شامل: اغلب کارسینوم‌های نازوفارنکس، و گروهی از لنفوم‌های سلول T، لنفوم‌های سلول NK، کارسینوم‌های معده، و حتی در موارد نادر و اغلب در مبتلایان به نقص ایمن و سارکوم‌ها.

شیوه ایجاد تومورها (مثل لنفوم بزرکیت) توسط EBV پیچیده بوده و کاملاً شناخته شده نیست، اما بهترین توضیح برای این موضع، تأثیر این ویروس بر روی سلول‌های B طبیعی است EBV از CD21 که گیرنده کمپلمان است استفاده کرده، و به سلول‌های B متصل شده و آنها را آلوده می‌سازد. در آزمایشگاه، این عفونت باعث پرولیفراسیون پلی‌کلونال سلول‌های B و تولید خطوط فناپذیر سلولی لنفوبلاستوئید سلول B می‌شود. یکی از ژن‌های EBV به نام LMP1 به عنوان سرطانزا عمل می‌کند. این موضوع با مشاهده توانایی آن در القای لنفوم‌های سلول B در موش‌های ترانس ژنیک، به اثبات رسیده است. LMP1 پرولیفراسیون سلول‌های B را القا می‌کند، و از این طریق آثار یک گیرنده سطحی کلیدی به نام CD40 را تقلید می‌کند. به‌طور طبیعی، CD40 در اثر تعامل با لیگاند‌های CD40 که عمدتاً بر روی سلول‌های T بیان می‌شوند، فعال می‌شود. بالعکس، LMP1 ذاتاً فعال بوده و پیام‌رسانی را از طریق مسیرهای JAK / STAT/NF-κB تحریک می‌کند؛ هر دوی این مسیرها تحریک‌کننده پرولیفراسیون سلول‌های B، و بقای آنها می‌باشند. بنابراین، ویروس یک مسیر طبیعی فعال‌سازی سلول‌های B را "قرض گرفته" تا همانندسازی خودش را از طریق گسترش مخزنی از سلول‌های آلوده، القا کند. یک پروتئین دیگر که توسط EBV کد می‌شود به نام EBNA2، بسیاری از ژن‌های میزبان را (شامل سیکلین D و خانواده SRC از پروتئوکوزن‌ها) فعال می‌کند. به علاوه، ژنوم EBV حاوی یک سیتوکین ویروسی به نام VIL-10 است که از ژنوم میزبان کپی شده است. این سیتوکین ویروسی می‌تواند مانع فعال‌سازی سلول‌های T توسط ماکروفاژها و مونوسیت‌ها و کشته شدن سلول‌های آلوده به



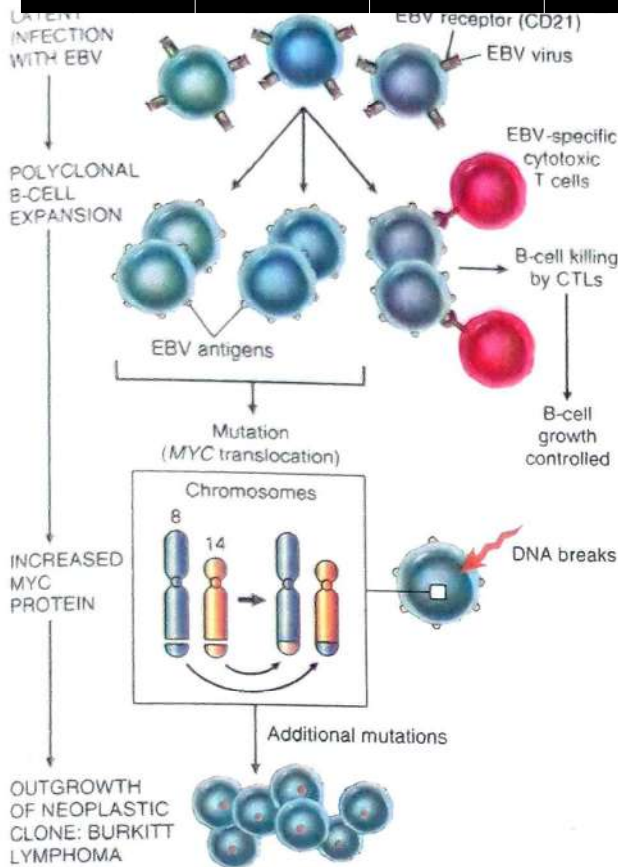
شکل ۳۳-۶ آثار تبدیل پروتئین‌های E6 و E7 HPV. اثر نهایی پروتئین‌های E6, E7 HPV، جاودان‌سازی سلول‌ها و برداشتن موانع تکثیر سلولی است.

عامل دیگری که منجر به قابلیت سرطانزایی HPV‌ها می‌شود، ادغام ویروسی در ژنوم میزبان است. در زگیل‌های خوش‌خیم، ژنوم HPV به صورت اپیزومی<sup>۱</sup> و غیر ادغام یافته باقی می‌ماند، در حالی که در سرطان‌ها، ژنوم HPV به‌طور تصادفی در میزبان ادغام می‌شود. ادغام، یک منطقه تنظیمی منفی را در DNA ویروس‌ها قطع می‌کند، که باعث بیان بیش از حد پروتئین‌های سرطانی E6 و E7 می‌شود. به‌علاوه سلول‌هایی که با ژنوم ویروسی ادغام شده‌اند ناپایداری ژنومی بیشتری نسبت به سایرین دارند، که می‌تواند منجر به بروز جهش‌هایی پیش سرطانزا در ژن‌های سرطان میزبان شود.

به‌طور خلاصه، HPV‌های پرخطر، پروتئین‌های سرطانزایی را کد می‌کنند که RB و p53 را غیرفعال، و مجموعه‌های سیکلین / CDK را فعال کرده، و با پیری سلول‌ها مبارزه می‌کنند. بنابراین، مشخص است که پروتئین‌های HPV بسیاری از ویژگی اصلی سرطان‌ها را القا می‌کنند. تقدم عفونت HPV در رابطه علت و معلولی سرطان دهانه رحم را اثربخشی واکسن‌های HPV در پیش‌گیری از این سرطان، تأیید کرد. با این حال، آلودگی با HPV، به تنهایی برای ایجاد سرطان کافی نیست، و بروز حداکثر تغییرات، نیازمند وقوع جهش‌هایی در ژن‌های سرطان میزبان (مثل RAS) می‌باشد. عده زیادی از زنان آلوده به HPV، عفونت را از طریق مکانیسم‌های ایمنی برطرف می‌کنند، اما سایرین نمی‌توانند که در عده‌ای از آنان به خاطر نقایص ناشی از عفونت HIV این اتفاق می‌افتد. همان‌طور که احتمالاً انتظار می‌رود، زنانی که هم زمان مبتلا به عفونت HIV و HPV‌های پرخطر هستند، در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشند.

1- episomal

2- latent membrane protein 1



شکل ۳۴-۶ تکامل احتمالی لنفوم بورکیت ناشی از EBV.

دریافت کنندگان پیوند، انجام داد.

کارسینوم نازوفارنکس نیز با عفونت E-BV همراهی دارد. این تومور در جنوب چین، برخی مناطق آفریقا، و در میان جمعیت اسکیموهای قطب شمال اندمیک است. برخلاف لنفوم بورکیت، ۱۰۰٪ کارسینومهای نازوفارنکس شناسایی شده از سرتاسر دنیا حاوی EBV بوده‌اند. عمل ادغام ژنوم ویروسی در تمام سلول‌های توموری در تومورهای هر فردی یکسان (کلونال) است، که این احتمال را که عفونت EBV بعد از تشکیل تومور اتفاق افتاده باشد، رد می‌کند. همراهی یکنواخت EBV با کارسینوم نازوفارنکس نشان می‌دهد که EBV نقش عمده‌ای در تشکیل این تومور دارد اما (مثل لنفوم بورکیت) توزیع جغرافیایی محدود آن نشان می‌دهد که عوامل همراه ژنتیک یا هر دو، نیز منجر به تشکیل تومور می‌شوند. برخلاف بورکیت، LMP-1 در سلول‌های کارسینوم نازوفارنکس بیان شده، و در سلول‌های B، مسیر NF- $\kappa$ B را فعال می‌کند. NF- $\kappa$ B به نوبه خود، بیان عواملی مثل VEGF و متالوپروتئین‌های ماتریکس را افزایش می‌دهد که ممکن است منجر به ایجاد سرطان شود. ارتباط EBV به بیماری‌زایی لنفوم هوچکین که یکی دیگر از

پرولیفراسیون پلی‌کلونال سلول‌های B ناشی از EBV، عمدتاً توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک کنترل می‌شود، و فرد آلوده یا بدون علامت باقی می‌ماند، و یا به یک دوره خودمحدودشونده مونوکلونال عفونی مبتلا می‌شود. به هر حال، تعداد کمتری از سلول‌های B آلوده به EBV، بیان پروتئین‌های ویروسی ایمنونوزیک مثل LMP-1 و EBNA2 را کاهش داده، و وارد مخزنی از سلول‌های B خاطره با عمر طولانی می‌شوند که در تمام طول عمر باقی می‌ماند.

بر اساس این مشاهدات، چگونه EBV منجر به بروز لنفوم بورکیت اندومیک می‌شود؟ یک احتمال در شکل ۳۴-۶ نشان داده شده است. در مناطقی از جهان که لنفوم بورکیت اندمیک است، عفونت هم‌زمان مثل مالاریا کفایت سیستم ایمنی را مختل کرده، و باعث بروز پرولیفراسیون مداوم سلول‌های B می‌شوند. در نهایت، سلول‌های T سیتوتوکسیک بشتر سلول‌های B آلوده به EBV را از بین می‌برند، اما تعداد کمی از آنها باقی می‌مانند.

به نظر می‌رسد که سلول‌های لنفوم از همین جمعیت باقی مانده منشاء می‌گیرند که دستخوش جهش‌های خاصی شده‌اند، که مهم‌ترین آنها ترانس لوکاسیون‌هایی هستند که انکوژن MYC را فعال می‌کنند. باید توجه داشت که در مناطق غیراندمیک، ۸۰٪ از این تومورهای به EBV ارتباطی ندارند، اما تقریباً تمام تومورهای اندمیک و اسپورامیک ترانس لوکاسیون t(8:14) یا ترانس لوکاسیون‌های مختل‌کننده MYC را دارند. بنابراین، اگر چه لنفوم‌های بورکیت اسپورادیک با مکانیسم‌هایی به جز عفونت EBV تحریک می‌شوند، به نظر می‌رسد از طریق مسیرهای سرطان‌زایی مشابهی ایجاد می‌شوند.

**نقش سرطان‌زایی EBV در لنفوم‌های سلول B مثبت از نظر EBV در بیماران نقص ایمنی، مستقیم‌تر است.** بعضی افراد مبتلا به AIDS یا افرادی که درمان‌های سرکوبگر ایمنی برای پیش‌گیری از ردپیوند دریافت می‌کنند، به تومورهای سلول B مثبت از نظر EBV مبتلا می‌شوند و این تومورها معمولاً در محل‌های متعددی ظاهر می‌شوند. این پرولیفراسیون‌ها در ابتدا پلی‌کلونال بوده، اما می‌توانند به بدخیمی‌های مونوکلونال تغییر کنند. برخلاف لنفوم بورکیت، تومورهای افراد مبتلا به نقص ایمنی معمولاً فاقد ترانس لوکاسیون‌های MYC بوده، و به‌طور یکنواخت LMP-1 و EBNA-2 را بیان می‌کنند، که به عنوان آنتی‌ژن مطرح شدند و سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌توانند آنها را شناسایی کنند. این پرولیفراسیون‌های بالقوه‌کشنده، را می‌توان خنثی کرد، در صورتی که بتوان عملکرد سلول‌های T را بازایی کرد. این کار را می‌توان با قطع داروهای سرکوبگر ایمنی در

تومورهای همراه با EBV است. در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

ویروسی یا گاستریت مزمن به علت هلیکوباکتریلوری (به مطالب بعدی مراجعه کنید)، پاسخ ایمنی سازگاری بدی داشته و به سرطان زایی می انجامد.

عفونت ویروسی مزمن نظیر سایر علل آسیب سلول کبدی به تکثیر جبرانی سلول های کبدی می انجامد. این فرآیند ترمیمی به کمک تعداد زیادی از عوامل رشد، سیتوکین ها، کموکاین ها و سایر عوامل فعال زیستی که توسط سلول های ایمنی فعال شده ایجاد می شوند، انجام می گردد. نقش این عوامل حفظ بقا، تغییر شکل بافتی و رگ زایی است. همچنین سلول های ایمنی فعال سایر میانجی ها از جمله اکسیژن واکنش دهنده که برای ژنوم سمی بوده و سبب جهش می شود، ترشح می کنند. یک مرحله مولکولی کلیدی، فعالیت مسیر NF- $\kappa$ B در سلول های کبدی است که توسط فعالیت میانجی های مشتق از سلول های ایمنی فعال شده، به انجام می رسد. فعالیت مسیر NF- $\kappa$ B در سلول های کبد، آپوپتوز را مهار کرده و سبب آسیب سلول های کبدی در حال تکثیر به دنبال سمیت ژنومی و تجمع جهش ها می شود. با اینکه تصور می شود این امر، مکانیسم غالب بیماری زایی کارسینوم سلول کبدی القا شده توسط ویروس باشد اما HBV و HCV هر دو در ژنوم خود دارای پروتئین هایی هستند که به طور مستقیم به ایجاد سرطان می انجامد. ژنوم HBV دارای ژنی به نام HBx است که در موش ها سبب سرطان سلول کبدی می شود. HBx به طور مستقیم یا غیرمستقیم عوامل رونویسی گوناگون و مسیرهای انتقال پیام متعددی را فعال کرده و ممکن است عملکرد p53 را مختل کند. به علاوه، ورود ویروس سبب بازآرایی ثانویه کروموزومی شده که حذف های متعدد و از کاراندازنده ژن های سرکوبگر تومور از آن جمله اند.

HCV هم که نوعی ویروس RNA داراست، ارتباط محکمی با بیماری زایی سرطان کبد دارد. مکانیسم مولکولی HCV کمتر از HBV شناخته شده است. علاوه بر آسیب مزمن سلول کبدی و ترمیم جبرانی آن، اجزای ژنوم HCV نظیر پروتئین هسته ای HCV تأثیر مستقیمی بر ایجاد تومور دارند که احتمالاً از طریق فعال سازی پیام های تسریع کننده رشد در مسیر انتقال پیام هستند.

## خلاصه

### ویروس های هپاتیت B و C

- ۷۰ تا ۸۵ درصد کارسینوم های سلول کبدی در سراسر جهان به علت عفونت HBV یا HCV می باشند.
- اثرات سرطان زایی HBV و HCV چند عاملی هستند اما اثر غالب آن التهاب مزمن با واسطه ایمنی، آسیب

## خلاصه

### ویروس های سرطان زای DNA

- HPV با زگیل های خوش خیم و نیز سرطان دهانه رحم مرتبط می باشد.
- توانایی سرطان زایی HPV با بیان دو انکو پروتئین ویروسی یعنی E<sub>6</sub> و E<sub>7</sub> مرتبط می باشد. این انکو پروتئین ها به ترتیب Rb، و p53 (که سرکوبگر تومور هستند) متصل شده، عملکرد آنها را خنثی می کنند.
- E<sub>6</sub> و E<sub>7</sub> موجود در HPV های پرخطر (که سبب سرطان می شوند) نسبت به E<sub>6</sub> و E<sub>7</sub> موجود در HPV کم خطر (که منجر به تومورهای درجه پایین می شوند) تمایل بیشتری نسبت به اهداف خود دارند.
- EBV در بیماری زایی لنفوم بورکیت، لنفوم بیماران دچار سرکوب ایمنی، لنفوم هوچکین، تومورهای ناشایع سلول T، و سلول NK، کارسینوم نازوفارنکس، نوعی از کارسینوم معده، و به ندرت سارکوم ها، نقش دارد.
- محصولات خاص ژن EBV با تحریک مسیر طبیعی تکثیر سلول B به سرطان می انجامند. به کارگیری دایمی توان ایمنی سبب تکثیر سلول B و در نتیجه ایجاد لنفوم می شود.

### ویروس های هپاتیت B و C

شواهد همه گیرشناسی مبنی بر ارتباط HBV و عفونت ویروس هپاتیت C (HCV) با کارسینوم سلول کبدی، مستحکم هستند (فصل ۱۶). ۷۰-۸۵٪ کارسینوم های سلول کبدی در سراسر جهان به علت عفونت HBV یا HCV ایجاد می شوند. با این حال روش تومور زایی این ویروس ها هنوز مشخص نشده است. ژنوم HBV و HCV هیچ انکو پروتئین ویروسی را کدگذاری نمی کند. با اینکه HBV DNA وارد ژنوم انسان می شود، اما هیچ گونه ورودی به داخل سلول های کبدی رخ نمی دهد. در حقیقت، اثرات سرطان زایی HBV و HCV چند عاملی هستند اما اثر غالب آنها به التهاب مزمن سلول های کبدی و مرگ ها و نهایتاً ترمیم بافتی و آسیب ژنومی می انجامد. با اینکه به طور کلی تصور می شود که دستگاه ایمنی نقش حفاظتی داشته باشد، بررسی های قبلی نشان داده است که در التهاب مزمن برطرف نشده هپاتیت

این سلول‌ها به نوبه خود سبب تکثیر سلول‌های b چنددومانی می‌گردند. در این مکان تومور سلول b تک‌دومانی از تکثیر سلول‌های b ایجاد می‌شود که احتمالاً در نتیجه اثر تجمعی جهش ژن‌های تنظیم‌کننده رشد است. بر اساس این مدل، در مراحل اولیه بیماری، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با آنتی‌بیوتیک، از طریق از بین بردن محرک‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T، منجر به پسرقت لنفوم می‌شود. لنفوم MALT یک نمونه قابل توجه از تومورهای است که به پیام‌های خصوصی وابسته است. این پیام‌ها توسط تعاملاتی که بین سلول‌های ایمنی میزبان برای ادامه رشد و بقا برقرار می‌شوند، تولید می‌شوند.

## خلاصه

### هلیکوباکتر پیلوری

- عفونت هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT دارای نقش است.
- مکانیسم ایجاد سرطان به علت هلیکوباکتری پیلوری چند عاملی است و شامل التهاب مزمن با واسطه ایمنی، تحریک تکثیر سلول‌های معده و تولید اکسیژن آسیب‌رسان به DNA می‌باشد. ژن‌های بیماری‌زای هلیکوباکتری پیلوری نظیر *Cag4* با تحریک مسیر عامل رشد سبب بیماری‌زایی می‌گردد.
- تصور می‌شود که عفونت هلیکوباکتری پیلوری به تکثیر چند دودمانی سلول b منتهی می‌شود و نهایتاً سبب تومور تک‌دومانی سلول b (لنفوم MALT) در نتیجه اثر تجمعی جهش‌ها می‌شود.

## ویژگی‌های بالینی نئوپلازی

در نهایت اهمیت نئوپلاسم‌ها در اثرات آنها بر روی انسان‌ها نهفته است. اگر چه قطعاً تومورهای بدخیم خطر ناک‌تر از خوش خیم‌ها هستند، هر توموری (حتی یک تومور خوش خیم) می‌تواند سبب ایجاد ناتوانی و مرگ‌ومیر شود. در حقیقت هم تومورهای خوش خیم و هم انواع بدخیم به چندین علت سبب ایجاد مشکلاتی می‌شوند: (۱) قرارگیری و تهاجم به ساختارهای مجاور، (۲) فعالیت عملکردی نظیر ساخت هورمون یا تکامل سندرم‌های پارانئوپلاستیک، (۳) خونریزی و عفونت در مواردی که تومور سطوح مجاور خود را زخمی کند، (۴) علایم ناشی از پارگی یا انفارکتوس و (۵) کاشکسی یا ضعف. در ادامه در مورد

سلول‌کبدی، تحریک تکثیر سلول کبدی و تولید اکسیژن واکنش‌دهنده آسیب‌رسان به DNA است.

- پروتئین HBx در HBV و پروتئین هسته‌ای و HCV مسیرهای انتقال پیام را فعال می‌کنند که ممکن است به سرطان‌زایی بیانجامد.

## هلیکوباکتر پیلوری

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد آدنوکارسینوم و لنفوم دخیل است. هلیکوباکتر پیلوری که ابتدا به عنوان عامل زخم معده شناخته می‌شود، امروزه به عنوان نخستین باکتری‌ای که سرطان‌زا شناخته شده، مورد شک و تردید است.

مسیر ایجاد آدنوکارسینوم معده مشابه مسیر ایجاد سرطان کبد به علت HBV و HCV است. در این مسیر تکثیر سلول اپی‌تلیال در زمینه التهاب مزمن افزایش می‌یابد. همانند هپاتیت ویروسی، محیط التهابی دارای عوامل سمی متعدد از جمله اکسیژن واکنش‌دهنده است. پیشرفت اولیه التهاب مزمن / گاستریت به دنبال آتروفی معده، متاپلازی روده‌ای سلول‌های پوشاننده، دیسپلازی و سرطان حاصل می‌شود. این توالی برای تکمیل به چندین دهه زمان نیازمند است که تنها در ۳٪ بیماران عفونی رخ می‌دهد. همانند HBV و HCV، ژنوم هلیکوباکتری پیلوری دارای ژن‌هایی است که مستقیماً در سرطان‌زایی دخیل می‌باشند. سودی‌هایی که با آدنوکارسینوم معده مرتبط هستند دارای «جزایر بیماری‌زایی» هستند که حاوی ژن وابسته به سیتوکین A (*Cag4*) می‌باشند. با اینکه هلیکوباکتری پیلوری مهاجم نیست، *Cag4* به سلول‌های اپی‌تلیال معدی وارد شده و در آنجا اثرات گوناگونی از خود بروز می‌دهد که شامل آغاز آبشار پیام‌رسانی مقلد تحریک عامل رشد تنظیم نشده است.

همانطور که قبلاً اشاره شد، هلیکوباکتری پیلوری با افزایش خطر ایجاد لنفوم معدی نیز همراهی دارد. سلول B منشأ لنفوم معدی است و از آنجا که سلول‌های B تغییر یافته به طور طبیعی در نواحی حاشیه‌ای فولیکول‌های لنفاوی قرار دارند، به این تومورها لنفوم MALT نیز اطلاق می‌شود (لنفوم مرتبط با نواحی حاشیه‌ای، فصل ۱۲). بیماری‌زایی مولکولی به طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد که عوامل وابسته به سویدی هلیکوباکتر پیلوری همچون عوامل ژنتیکی میزبان از جمله پلی‌مورفیسم در پیش‌برهای سیتوکین‌های التهابی مثل  $IL-1\beta$  و عامل نکروز تومور [TNF]) در این جا دارای نقش عملکردی باشند. تصور می‌شود عفونت هلیکوباکتری پیلوری به تشکیل سلول‌های T واکنش‌دهنده به هلیکوباکتری پیلوری بینجامد که

دریافت مواد غذایی باشد. در مبتلایان به سرطان، مصرف کالری بالا باقی می ماند و علیرغم کاهش مصرف غذا، میزان متابولیسم پایه افزایش می یابد. این برخلاف میزان متابولیسم پایینی است که به عنوان یک پاسخ سازشی در گرسنگی<sup>۱</sup> رخ می دهد. اساس این ناهنجاری های متابولیک به طور کامل درک نشده است. شاید عوامل در گردش از قبیل TNF، که از ماکروفاژهای فعال شده رها می شود، دخیل باشند. TNF اشتها را سرکوب کرده و کنش لیسوپروتئین لیپاز را مهار می کند و از این طریق رهاشدن اسیدهای چرب آزاد از لیپوپروتئین ها را مهار می نماید. هیچ گونه درمان رضایت بخشی به جز رفع علت زمینه ای، یعنی تومور، برای کاشکسی ناشی از سرطان وجود ندارد.

### سندرم های پارانئوپلاستیک

مجموعه از نشانه های غیر از کاشکسی که در بیماران سرطانی ظاهر شده و نمی توان آنها را به راحتی، چه با گسترش موضعی یا دوردست تومور و چه با ساخت هورمون های ذاتی بافت خاستگاه تومور، توجیه کرد سندرم های پارانئوپلاستیک نامیده می شوند. این سندرم ها در ۱۵-۱۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان پدیدار شده و شناخت آنها به چند دلیل حائز اهمیت است:

- آنها ممکن است زودرس ترین تظاهر یک نئوپلاسم مخفی باشند.
- این سندرم ها ممکن است در بیماران مبتلا به آنها نمایانگر مسائل بالینی قابل ملاحظه بوده و ممکن است حتی کشنده باشند.
- آنها ممکن است بیماری متاستاتیک را تقلید کرده و در نتیجه باعث سردرگمی در امر درمان شوند.

سندرم های پارانئوپلاستیک متنوع بوده و با تومورهای مختلف بسیاری مرتبط می باشند (جدول ۶-۶). شایع ترین این سندرم ها عبارتند از هیپرکلسمی، سندرم کوشینگ، و آندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی، و نئوپلاسم هایی که در بیشتر موارد با این سندرم ها و سندرم های دیگر مرتبط می باشند عبارتند از سرطان های ریه و پستان و بدخیمی های خونی. هیپرکلسمی در بیماران مبتلا به سرطان، چند عاملی است، اما مهم ترین عامل دخیل در آن، تولید پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP)<sup>۲</sup> توسط سلول های تومور است. سایر عوامل مشتق از تومور (مثل  $TGF-\alpha$  و فرم فعال ویتامین D) هم دخیل اند. یک

اثرات تومور بر سیر، مرحله بندی و مرحله بندی بالینی سرطان و تشخیص آزمایشگاهی سرطان صبحت خواهد شد.

### اثرات تومور بر میزبان

محل تومور، هم در تومورهای خوش خیم و هم در تومورهای بدخیم، دارای اهمیت بسیار زیادی است. یک آدنوم کوچک (۱cm) هیپوفیزی می تواند غده طبیعی مجاور را تحت فشار قرار داده و تخریب نماید و باعث کم کاری هیپوفیز گردد؛ یک لیومیوم ۰/۵ سانتی متری در جدار سرخرگ کلیوی ممکن است منجر به ایسکمی کلیوی و افزایش فشارخون گردد. کارسینومی به همان کوچکی در درون مجرای صفراوی مشترک ممکن است جریان خون را مختل کرده، و باعث انسداد کشنده مجرای صفراوی شود.

تولید هورمون، هم در نئوپلاسم های خوش خیم و هم در نئوپلاسم های بدخیم برخاسته از غدد درون ریز، دیده می شود. آدنوم ها و کارسینوم های برخاسته از سلول های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده می توانند هیپراند سولینیسیم ایجاد می کنند که گاه کشنده است. به طور مشابه، برخی از آدنوم ها و کارسینوم های قشر فوق کلیه، کورتیکواستروئیدهایی می سازند که بر بیمار تأثیر می گذارند (مثلاً، آلدوسترون، که باعث احتباس سدیم، افزایش فشارخون و هیپوکالمی می شود). احتمال این گونه فعالیت هورمونی در یک تومور خوش خیم کاملاً تمایز یافته بیشتر از یک کارسینوم متناظر است.

ممکن است سطح یک تومور زخمی شود و منجر به خون ریزی یا عفونت ثانویه شود. نئوپلاسم بدخیم یا خوش خیمی که به درون مجرای داخلی روده برآمده می شود ممکن است در کنش پریستالتیک گیر بیفتد تا همانند یک دوربین جمع شونده نئوپلاسم و محل خاستگاه آن را به درون قسمت پایین دست روده فرو کند - توی هم رفتن روده<sup>۱</sup> (فصل ۱۵) - که این امر منجر به انسداد یا انفارکتوس روده می شود.

### کاشکسی ناشی از سرطان<sup>۲</sup>

بسیاری از بیماران سرطانی دچار ازدست رفتن پیشرونده چربی بدن و توده لخم بدن می شوند که با ضعف شدید، بی اشتهایی و کم خونی همراه است. این سندرم تحلیل برنده را کاشکسی می نامند. عموماً میان اندازه و دامنه گسترش سرطان و شدت کاشکسی تا اندازه ای همبستگی وجود دارد. با این حال کاشکسی به علت نیازهای تغذیه ای تومور ایجاد نمی شود. علی رغم اینکه بیماران سرطانی غالباً آنورکسیک هستند، اما شواهد موجود نشان می دهند که کاشکسی به علت عملکرد عوامل محلول از جمله سیتوکین های تومور و میزبان است تا اینکه به علت کاهش

1- intussusception

2- cancer cachexia

3- starvation

4- parathyroidhormone-related protein

استیوئیتیک گسترده استخوانی؛ بیماری مناسنیک هیپرکلسمی ناشی از متاستاز، جزو سندرم‌های پارانتوپلاستیک به حساب نمی‌آید. استخوانی، سندرم کوشینگ به عنوان یک پدیده پارانتوپلاستیک معمولاً به تولید نابه‌جای هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک یا پلی‌پپتیدهای شبیه ACTH توسط سلول‌های سرطانی مربوط است (مثل سرطان سلول کوچک ریه).

سندرم‌های پارانتوپلاستیک ممکن است اشکال بسیار دیگری، از قبیل افزایش انعقادپذیری که منجر به ترومبوز سیاهرگی و آندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی می‌شود (فصل ۱۱)، یا پیدایش حالت چماقی<sup>۱</sup> در انگشتان دست و استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک در مبتلایان به کارسینوم‌های ریه (فصل ۱۳)، به خود بگیرند. به هنگام بررسی سرطان‌های اندام‌های مختلف بدن با برخی دیگر از این سندرم‌ها مواجه خواهیم شد.

### درجه‌بندی<sup>۲</sup> و مرحله‌بندی<sup>۳</sup> سرطان

وجود روش‌هایی برای نشان دادن حالت تهاجمی بالینی احتمالی یک نئوپلاسم مفروض با اعداد و همچنین، برای بیان دامنه و گسترش آشکار آن در یک فرد خاص، برای مقایسه نتایج نهایی اشکال مختلف درمان ضروری است. به عنوان مثال، احتمال دارد که نتایج درمان آدنوکارسینوم‌های فوق‌العاده کوچک و بسیار تمایز یافته تیروئید که متمرکز به غده تیروئید می‌باشند، متفاوت از نتایج به‌دست آمده از درمان سرطان‌های شدیداً آناپلاستیک تیروئید که به ارگان‌های گردن تهاجم کرده‌اند، باشند. سیستم‌هایی برای بیان درجه (یعنی سطح تمایز) و مرحله (میزان گسترش یک سرطان در بدن بیمار) به صورت نیمه کمی ایجاد شده است. این‌ها پارامترهایی برای نشان دادن بالینی بیماری هستند. لازم به ذکر است که مرحله‌بندی در مقایسه با درجه‌بندی، از ارزش بالینی بیشتری برخوردار است.

درجه‌بندی. درجه‌بندی یک سرطان بر میزان تمایز سلول‌های تومور و - در بعضی تومورها - تعداد میتوزها و حضور خصوصیات ساختاری خاص، استوار است. شیوه‌های درجه‌بندی برای هر نوع بدخیمی‌ای تعریف شده است، و به‌طور کلی از دو گروه (درجه پایین و درجه بالا) تا چهار گروه متغیرند. معیارهای درجه‌بندی اختصاصی در انواع مختلف تومور متفاوت است و به تفصیل در این جا نیامده، اما اساس همه آنها تعیین این امر است که چه میزان سلول‌های توموری شبیه سلول‌های متناظر طبیعی خود هستند. اگرچه درجه‌بندی براساس بافت‌شناسی مفید است،

اما ارتباط قابل‌توجهی بین گسترش تومور و زیستی یک تومور وجود ندارد. به خاطر این شکل و برای اجتناب از ارائه تعریف‌های نادرست، بیان ویژگی‌هایی یک بدخیمی خاص با استفاده از اصطلاحات توصیفی کار شایعی است. مثلاً آدنوکارسینوم کاملاً تمایز یافته ترشح‌کننده موسین در معده، یا آدنوکارسینوم با تمایز کم پانکراس.

مرحله‌بندی سرطان‌ها براساس اندازه ضایعه اولیه، دامنه گسترش آن به گره‌های لنفی منطقه‌ای، و وجود یا فقدان متاستاز خونی استوار است. سیستم مرحله‌بندی اصلی‌ای که در حال حاضر استفاده می‌شود، سیستم کمیته مشترک آمریکا در مرحله‌بندی سرطان<sup>۴</sup>، است. در این سیستم از طبقه‌بندی‌ای به نام سیستم  $TNM$  (T برای تومور اولیه، N برای درگیری گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای و M برای متاستاز) استفاده می‌شود. مرحله‌بندی براساس  $TNM$ ، در اشکال خاصی از سرطان‌ها متفاوت است، اما قوانین کلی برای آن وجود دارد. ضایعه اولیه براساس افزایش اندازه از  $T1$  تا  $T4$  شماره‌گذاری می‌شود.  $T0$  برای نشان دادن ضایعات درجا استفاده می‌شود.  $N0$  یعنی درگیری گره لنفی وجود ندارد، در حالی که  $N1$  تا  $N3$  نشان‌دهنده افزایش درگیری گره‌های لنفاوی براساس تعداد و محدوده گره‌های لنفاوی است.  $M0$  نشان می‌دهد که هیچ متاستاز دور دستی وجود ندارد، در حالی که  $M1$  و گاهی  $M2$  نشان‌دهنده حضور و تعداد احتمالی متاستازها هستند.

در مطالعات مدرن، درجه‌بندی و مرحله‌بندی تومورها با خصوصیات مولکولی آنها تکمیل می‌شود. بین مورد بعداً شرح داده خواهد شد.

### خلاصه

#### ویژگی‌های بالینی تومورها

- کاشکی که کاهش پیشرونده چربی و توده بدون چربی بدن به همراه ضعف شدید و بی‌اشتهایی می‌باشد، به دلیل رها سازی سیتوکین‌هایی است که از بدن میزبان یا تومور وی آزاد می‌شوند.
- سندرم‌های پارانتوپلاستیک با علایم عمومی همراهند که با انتشار تومور یا هورمون‌های بافتی قابل توجیه

1- clubbing

2- grading

3- staging

4- American joint committee on cancer staging

سندرم‌های بالینی اندوکرینوپاتی‌ها	اشکال عمده سرطان	مکانیسم(های) عامل(های) مسبب
سندرم کوشینگ	کارسینوم سلول کوچک ریه، کارسینوم لوزالمعده تومورهای عصبی	ACTH یا ماده شبه ACTH
سندرم ترشح نامتناسب ADH	کارسینوم سلول کوچک ریه نئوپلاسم‌های درون جمجمه‌ای	ADH یا هورمون‌های ناتریوریک دهلیزی
هیپرکلسمی	کارسینوم سلول سنگفرشی ریه کارسینوم پستان، کارسینوم کلیوی لوسمی سلول T بالغین / لنفوم	پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP)، TGF- $\alpha$
هیپوگلیسمی	فیبرو سارکوم، سایر سارکوم‌های مزانشیمی، کارسینوم تخمدان	انسولین یا ماده شبه انسولینی
پلی‌سیتمی	کارسینوم کلیوی، همانژیوم مخچه‌ای کارسینوم سلول کبدی	اریتروپویتین
سندرم‌های عصبی و ماهیچه‌ای		
میاستنی	کارسینوم برونکوزنیک، تیموم	ایمونولوژیک
اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و محیطی	کارسینوم پستان، ترانوم	ایمونولوژیک
اختلالات پوستی		
آکانتوز نیگریکانس	کارسینوم معده، کارسینوم ریه کارسینوم رحم	ایمونولوژیک، ترشح عامل رشد اپیدرمی
درماتومیوزیت	کارسینوم برونکوزنیک و پستان	ایمونولوژیک
تغییرات استخوانی، مفصلی و بافت نرم		
استئوآرتروپاتی هیپر تروفیک و چماقی شدن انگشتان دست	کارسینوم برونکوزنیک	ناشناخته
تغییرات رگی و خونی		
ترومبوز سیاهرگی (پدیده تروسو)	کارسینوم لوزالمعده، کارسینوم برونکوزنیک سایر سرطان‌ها	محصولات تومور (موسین فعال کننده ایجاد لخته)
آندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی	سرطان‌های پیشرفته	افزایش انعقادپذیری
کم خونی	تیموم	ایمونولوژیک
سایر		
سندرم نفروتیک	سرطان‌های گوناگون	آنتی‌ژن‌های توموری، مجموعه‌های ایمنی
ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ TGF- $\alpha$ ، عامل رشد تغییر شکل دهنده؛ TNF- $\alpha$ ، عامل نکروز تومور؛ IL-1 = اینترلوکین -۱.		

نمی‌باشند. این عارضه به علت تولید نابجا و ترشح  
فرآورده‌های زیستی از جمله ACTH، PTHrP یا  
TGF- $\alpha$  می‌باشد.

درجه‌بندی تومورها به کمک ظاهر سلولی آنها انجام  
می‌گیرد و بر این اساس است که رفتار و تمایز با  
یکدیگر متناسبند. بدین ترتیب که تومورهای کمتر

تمایز یافته رفتار تهاجمی بیشتری دارند.

- مرحله‌بندی (گسترش تومور) به کمک جراحی یا  
تصویربرداری انجام می‌شود و براساس اندازه، انتشار  
غدد لنفی موضعی و ناحیه‌ای و متاستاز دور دست  
است. مرحله بعدی ارزش بالینی بیشتری نسبت به  
درجه‌بندی دارد.

هر سال رویکرد به تشخیص آزمایشگاهی سرطان‌ها پیچیده‌تر، پیشرفته‌تر، و اختصاصی‌تر می‌شود. برای تقریباً هر بدخیمی که در این متن نام برده شد، متخصصین چندین زیر مجموعه تعریف کرده‌اند.

### روش‌های ریفت‌شناختی

در اکثر موارد تشخیص آزمایشگاهی سرطان دشوار نیست. دو انتهای طیف خوش‌خیم - بدخیم هیچ‌گونه مشکلی ایجاد نمی‌کنند؛ با این حال، در وسط یک «حوزه نامشخص» وجود دارد که عقلاً در آن با احتیاط گام برمی‌دارند. پزشکان معمولاً سهمی را که در تشخیص یک بدخیمی دارند، دست‌کم می‌گیرند. داده‌های بالینی و تصویربرداری برای تشخیص بهینه آسیب‌شناختی ارزشمند می‌باشند. تغییرات ناشی از پرتودهی در پوست یا مخاط می‌توانند مشابه تغییرات سرطانی باشند. برش‌های گرفته شده از یک شکستگی در حال التیام می‌توانند یک استئوسارکوم را تقلید نمایند. به علاوه، ارزیابی آزمایشگاهی یک ضایعه می‌تواند به خوبی نمونه‌ای باشد که جهت بررسی ارسال شده است. این نمونه باید کافی، بیانگر و به طور مناسبی نگاهداری شده باشد.

چندین رویکرد، شامل درآوردن<sup>۱</sup> یا نمونه‌برداری<sup>۲</sup>، مکش با سوزن ظریف، و گسترش‌های سیتولوژیک، برای نمونه‌برداری وجود دارند. هنگامی که درآوردن یک ضایعه ممکن نیست، انتخاب یک محل مناسب برای نمونه‌برداری از یک توده بزرگ، مستلزم این آگاهی است که حاشیه‌ها ممکن است بیانگر ضایعه نبوده و مرکز ممکن است تا حد زیادی دچار نکروز باشد. درخواست تشخیص به طریق برش انجمادی گاهی مطلوب می‌باشد، آن‌گونه که مثلاً در تعیین ماهیت یک ضایعه توده‌ای، یا در بررسی گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای در بیمار مبتلا به سرطانی که متاستاز داده است، چنین می‌باشد. این روش، که در آن یک نمونه به سرعت منجمد شده و برش داده می‌شود، ارزیابی بافت‌شناختی را در ظرف چند دقیقه امکان‌پذیر می‌سازد. تشخیص برش منجمد، اگر توسط افراد مجرب و ماهر انجام شود، بسیار دقیق است، اما موارد خاصی وجود دارند که جزئیات بهتر بافت‌شناختی که توسط روش‌های وقت‌گیرتر روزمره فراهم می‌شوند مورد نیاز می‌باشند؛ در چنین مواردی، بهتر است علیرغم وجود اشکالات، چند روز صبر کنیم تا اینکه جراحی نامناسب یا غیرضروری انجام دهیم.

مکش تومورها با سوزن ظریف<sup>۳</sup> رویکرد دیگری است که به وفور استفاده می‌شود. این روش مستلزم مکش سلول‌ها از یک توده و به دنبال آن بررسی سیتولوژیک گسترش<sup>۴</sup> آن سلول‌ها

می‌باشد. این اقدام با بیسترین شیوع در سینه، مثانه، مپتلاکننده پستان، تیروئید، گره‌های لنفی و غدد بزاقی که به راحتی قابل لمس می‌باشند به کار گرفته می‌شود. روش‌های نوین تصویربرداری این روش را قابل گسترش به ساختارهای عمیق‌تر از قبیل کبد، لوزالمعده و گره‌های لنفی لگنی، ساخته است. این روش جراحی و خطرات ملازم با آن را از سر راه برمی‌دارد. این روش، هرچند مستلزم برخی دشواری‌ها (از قبیل کوچک بودن اندازه نمونه و خطاهای نمونه‌برداری) می‌باشد، اما اگر توسط افراد مجرب انجام شود می‌تواند فوق‌العاده قابل اعتماد، سریع و سودمند باشد.

گستره‌های سیتولوژیک (پاپانیکولاو)<sup>۵</sup> یکی دیگر از روش‌های ردیابی سرطان می‌باشند. در گذشته این رویکرد به طور گسترده‌ای برای کشف کارسینوم دهانه رحم، اغلب در مرحله درجا، به کار گرفته می‌شد، اما امروزه برای بررسی بسیاری دیگر از اشکال بدخیمی مشکوک، از قبیل کارسینوم آندومتر، کارسینوم برونکونیک، تومورهای مثانه و پروستات و کارسینوم‌های معدی؛ برای شناسایی سلول‌های توموری در مایعات شکمی، جنبی، مفصلی و مغزی - نخاعی؛ و با شیوع کمتر، در سایر اشکال بدخیمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. سلول‌های نئوپلاستیک نسبت به سایر سلول‌ها همبستگی کمتری با یکدیگر داشته و از این رو به درون مایعات یا ترشحات ریزش می‌کنند (شکل ۳۵-۶). این سلول‌های ریخته شده از نظر وجود ویژگی‌های آناپلازی که نشان‌دهنده خاستگاه آنها در سرطان می‌باشند، مورد بررسی قرار می‌گیرند. مهار رضایت‌بخش سرطان گردن رحم بهترین گواه بر ارزش روش سیتولوژیک است.

ایمونوهیستوشیمی ابزار کمکی بسیار سودمندی در کنار بافت‌شناسی معمولی است. تشخیص سیتوکراتین به وسیله آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی اختصاصی افتراق کارسینوم تمایز نیافته را از لنفوم سلول بزرگ امکان‌پذیر می‌کند. به همین شکل، تشخیص آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) در رسوبات متاستاتیک به وسیله روش ایمونوهیستوشیمی، تشخیص قطعی یک تومور اولیه را در پروستات ممکن می‌سازد. شناسایی ایمونوسیتوشیمیایی گیرنده‌های استروژن در سرطان‌های پستان، به تعیین پیش‌آگهی و هدایت مداخلات درمانی کمک می‌کند.

فلوسیتومتری در حال حاضر به طور معمول در طبقه‌بندی

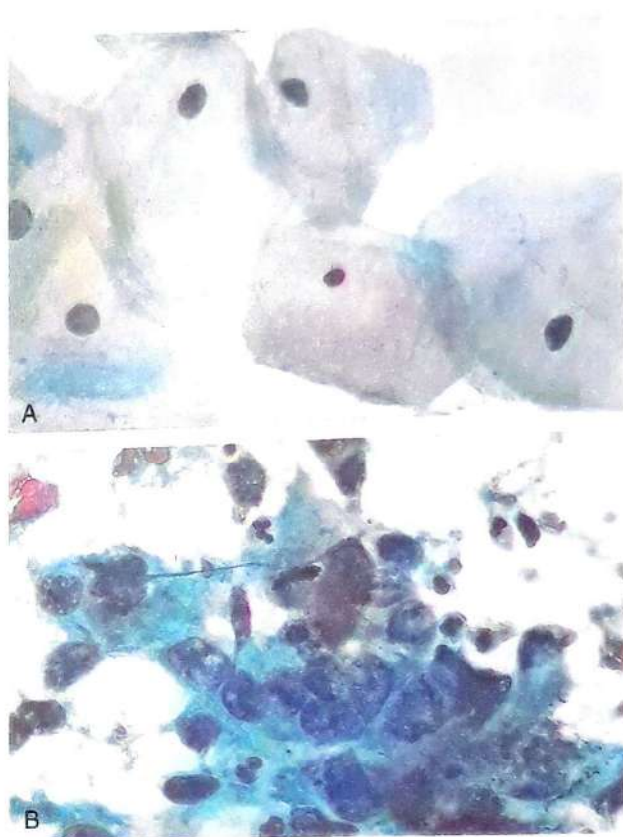
1- excision

2- biopsy

3- fine-needle aspiration

4- smear

5- papanicolaou



شکل ۳۵-۶ (A) گسترش طبیعی پاپانیکولانو از دهانه رحم. سلول‌های بزرگ و پهن با هسته‌های کوچک طبیعی هستند. (B) گسترش غیرطبیعی حاوی لایه‌ای از سلول‌های بدخیم دارای هسته‌های بزرگ و پررنگ. چندشکلی هسته وجود دارد. یکی از سلول‌ها در حال تقسیم می‌توز است. چند نوتروفیل پراکنده با هسته‌های لبوله متراکم و اندازه بسیار کوچکتر مشاهده می‌شوند.

لوسمی‌ها و لنفوم‌ها به کار می‌رود. در این روش، آنتی‌بادی‌های فلورسان علیه مولکول‌های سطح سلول و آنتی‌ژن‌های تمایز یافته به کار گرفته می‌شوند تا فنوتیپ سلول‌های بدخیم شناسایی شود (فصل ۱۲).

### نشانه‌های توموری<sup>۱</sup>

سنجش‌های بیوشیمیایی برای آنزیم‌های مرتبط با تومور، هورمون‌ها و سایر نشانگرهای توموری موجود در خون را نمی‌توان روش‌هایی برای تشخیص سرطان دانست؛ با این حال، آنها به یافتن موارد بیماری کمک کرده و در برخی موارد در تعیین کارایی درمان مفید می‌باشند. کاربرد این سنجش‌ها در بسیاری از اشکال اختصاصی بدخیمی که در فصول دیگر مورد بحث قرار می‌گیرند مدنظر قرار خواهد گرفت، از این‌رو تنها ذکر مثال‌هایی اندک در اینجا کفایت می‌کند. یکی از نشانگرهای توموری که

بیشترین استفاده را در بالین دارند PSA است که برای غربالگری آدنوکارسینوم پروستات استفاده می‌شود. هنگامی که سطوح افزایش یافته‌ای از PSA در خون یافت می‌شوند می‌توان به کارسینوم پروستات مشکوک شد. به هر حال، غربالگری با PSA مشکلاتی دارد که در استفاده از تقریباً هر نشانگر توموری وجود دارند. اگرچه سطح PSA اغلب در سرطان‌ها افزایش می‌یابد، اما ممکن است در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات نیز افزایش یابد و از این‌رو بالارفتن PSA تشخیص یک سرطان زمینه‌ای را مسجل نمی‌سازد (فصل ۱۸). به علاوه هیچ‌یک از سطوح PSA با قطعیت وجود سرطان پروستات را تأیید نمی‌کنند. بنابراین، PSA از حساسیت و ویژگی اندکی برخوردار است و استفاده از آن به عنوان ابزاری برای غربالگری، مورد بحث و تردید است. با این حال، آزمون PSA برای شناسایی بیماری باقی مانده یا عود به دنبال درمان در سرطان پروستات، ارزش زیادی دارد. سایر نشانگرهای توموری نیز گاهی در بالین به کار می‌روند که شامل آنتی کارسینوما‌میریونیک (CEA) که توسط کارسینوم کولون، لوزالمعده، معده و پستان ترشح می‌شود و نیز نشانگر آلفا فتوپروتئین (AFP) است که توسط کارسینوم‌های سلول کبدی، بقایای کیسه زرده در گنادها و گاهی تراتوکارسینوم و کارسینوم سلول رویانی ترشح می‌گردد. متأسفانه این نشانگرها نیز همچون PSA در شرایط غیر بدخیمی متعدد دیگری نیز ترشح می‌گردند. بنابراین CEA و آلفا فتوپروتئین فاقد ویژگی و حساسیت لازم به منظور تشخیص زودرس سرطان هستند. اما می‌توان از آنها پس از تأیید تشخیص بیماری، در پایش آن، استفاده کرد. با برداشت موفقیت‌آمیز تومور، این نشانگرها در سرم ناپدید شده و ظهور مجدد آنها تقریباً همیشه نشان‌دهنده عود است. CEA در فصل ۱۵ و آلفا فتوپروتئین در فصل ۱۶ مورد بحث قرار گرفته است.

### تشخیص مولکولی

تعداد فزاینده‌ای از تکنیک‌های مولکولی در حال حاضر برای تشخیص تومورها و پیش‌بینی رفتار آنها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

- تشخیص بدخیمی. از آنجا که هر سلول B و T دارای نوآوری منحصر به فردی از ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن خود می‌باشد، ردیابی ژن‌های گیرنده سلول T یا ایمونوگلوبولین براساس PCR (واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز)، امکان تمایز میان تکثیرهای تک‌دودمانی (نئوپلاستیک) و چنددودمانی (واکنشی) را فراهم می‌آورد. بسیاری از نئوپلاسم‌های

سلول‌های خون‌ساز و برخی از تومورهای توپر، توسط ترانس لوکاسیون‌های خاص تعریف می‌شوند، در نتیجه می‌توان با شناسایی این ترانس لوکاسیون‌ها (جابه‌جایی) آنها را تشخیص داد. به عنوان مثال برای تشخیص جابه‌جایی‌های خاص سارکوم یوئینگ و لوسمی‌ها و لنفوم‌های مختلف می‌توان از هیبریداسیون درجایی فلوئورسانت (FISH) یا آنالیز PCR استفاده کرد (فصل ۷). شناسایی جابه‌جایی BCR-ABL به وسیله PCR، می‌تواند تشخیص لوسمی میلوئید مزمن را تأیید کند (فصل ۱۲). و در آخر، برخی بدخیمی‌های خونی، به وسیله جهش‌های نقطه‌ای در انکوژن‌ها، تعریف می‌شوند. به عنوان مثال، تشخیص نوعی نئوپلاسم میلوئید به نام پلی‌سیمی ورا، مستلزم شناسایی جهش‌های خاص *JAK2* (ژنی که تیروزین کیناز غیر گیرنده را کد می‌کند) است.

• پیش‌آگهی و رفتار. برخی تغییرات ژنتیکی با پیش‌آگهی ضعیفی همراه‌اند و لذا آگاهی از این تغییرات به درمان مؤثر بیماری می‌انجامد. روش‌های FISH و PCR را همچنین می‌توان به منظور نشان دادن تقویت انکوژن‌هایی نظیر *HER-2* و *NMYC* به کار برد. این انکوژن‌ها، همان گونه که قبلاً شرح داده شد، اطلاعاتی را برای تعیین پیش‌آگهی سرطان‌های پستان و نوروبلاستوم‌ها (به ترتیب) فراهم می‌آورند. توالی‌یابی ژنوم سرطان‌ها در برخی از مراکز ایالات متحده روتین شده است. این امر سبب می‌شود که بتوان جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های سرطان نظیر *TP53* (که بیانگر پیش‌آگهی ضعیف در بسیاری سرطان‌ها است) شناسایی کرد. تلاش‌هایی در حال انجام است تا آزمایش‌های ایجاد شود که پاسخ ایمنی میزبان به تومورها را بسنجد به عنوان مثال شمارش سلول‌های T سیتوتوکسیک ارتشاح یافته، برای تعیین پروگنوز مفید است.

• تشخیص بقایای ناچیز بیماری. کاربرد نوظهور دیگری که از تکنیک‌های مولکولی حاصل می‌شود، ردیابی بقایای ناچیز بیماری به دنبال درمان است. به عنوان مثال، ردیابی رونوشت‌های *BCR-ABL* به وسیله PCR، معیاری را برای اندازه‌گیری میزان لوسمی باقیمانده در بیمارانی که به جهت لوسمی میلوئید مزمن تحت درمان قرار گرفته‌اند، به دست می‌دهد. درک این امر که در تقریباً تمامی تومورهای پیشرفته هر دو نوع سلول‌های توموری دست نخورده در گردش و محصولات مشتق از تومورها (نظیر DNA تومور) دیده می‌شود، علاقه پژوهشگران را به دنبال کردن تومور از طریق تست‌های خونی حساس بیشتر نموده است.

• تشخیص استعداد ارثی ابتلا به سرطان. جهش رده ژنی

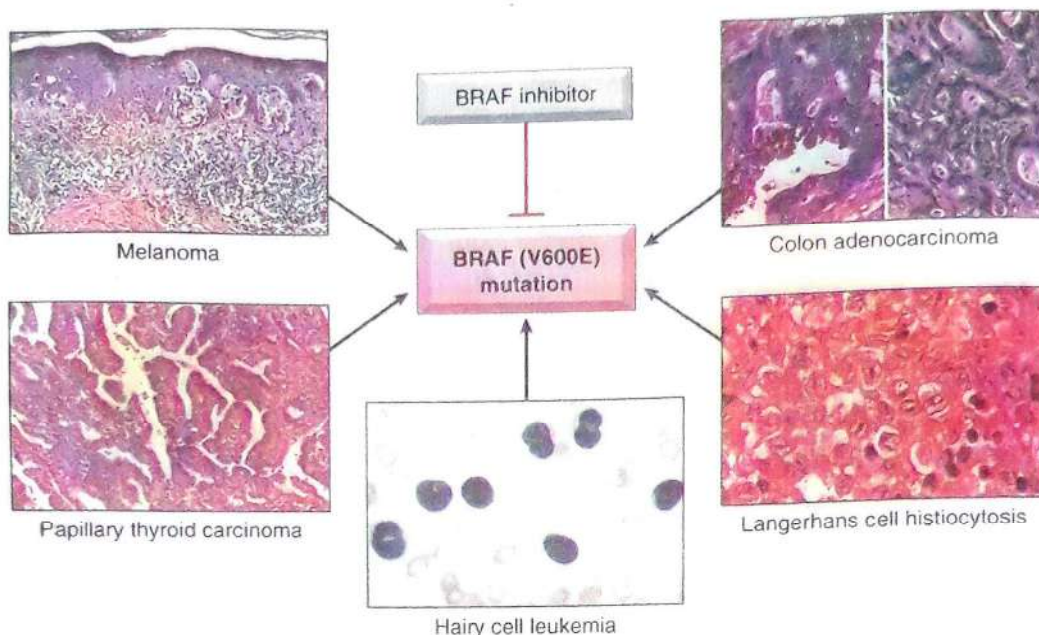
بسیاری از ژن‌های سرکوبگر سرطان از جمله *BCRA1* خطر ابتلا به برخی از سرطان‌ها را بالا می‌برد. بنابراین، شناسایی این آلل‌های جهش یافته به پزشک و بیمار این امکان را می‌دهد که پروتکل غربالگری تهاجمی و نیز جراحی پیشگیرانه را مد نظر خود قرار دهند. به علاوه چنین روش‌هایی به مشاوره ژنتیکی خویشاوندان در معرض خطر کمک می‌کند.

• تصمیم‌گیری درمانی. درمان‌هایی که مستقیماً جهش‌های اختصاصی را هدف قرار می‌دهند به صورت رو به رشدی در حال تکوین‌اند و همانطور که در ادامه بحث می‌شود، شناسایی چنین جهش‌هایی در تومورها می‌تواند پژوهشگران را در جهت تکوین درمان‌های هدف‌دار هدایت کند. امروزه آشکار شده است که برخی جهش‌های قابل هدف‌گیری می‌توانند از طبقه‌بندی‌های مورفولوژیک فراتر بروند. به عنوان مثال جانشینی والین با گلوتامات در آمینواسید ۶۰۰ (V600E) در سرین / ترئونین کیناز BRAF است؛ به یاد دارید که این کیناز در مسیر پیام‌رسانی رشد، در پایین دست RAS قرار دارد. ملانوم‌هایی که جهش V600E BRAF دارند، به خوبی به مهارکننده‌های BRAF پاسخ می‌دهند (در حالی که آنهایی که این جهش را ندارند اصلاً پاسخ نمی‌دهند). متعاقباً کشف شد که جهش V600E یکسانی در زیرگروهی از بسیاری سرطان‌ها از جمله کارسینوم‌های کولون و غده تیروئید، لوسمی‌های سلول مویی و بسیاری از هیستوسیتوزهای سلول لانگرهانس، دیده می‌شود (شکل ۳۶-۶). این تومورهای به لحاظ ریخت‌شناسی گوناگون‌اند و منشأهای سلولی متمایز دارند اما وجه اشتراک آنها، ضایعات انکولوژیک در مسیر محرک رشد مشترک است.

### تعیین طرح مولکولی تومورها: آینده تشفیفات سرطان

تا همین اواخر، بررسی‌های مولکولی تومورها، شامل آنالیز ژن‌های خاص بود. با این حال، در سال‌های اخیر، تکنولوژی‌هایی ایجاد شده است که قادر به انقلاب در این زمینه است و می‌توان به وسیله آن این اقدامات را انجام داد: به سرعت تمام ژنوم را توالی‌یابی کرد؛ تغییرات اپی‌ژنتیک را در سراسر ژنوم برآورده می‌کند (اپی‌ژنوم)؛ RNAهای بیان شده در یک جمعیت سلولی را اندازه‌گیری کرد (ترانس کریپتوم)؛ بسیاری پروتئین‌ها را به صورت هم زمان اندازه‌گیری کرد (پروتئوم)؛ و یک برآورد از تمام متابولیت‌های سلول داشت (متابولوم). بنابراین تشخیص، مدیریت و مطالعه سرطان وارد عصر شگفتی شده است.

رایج‌ترین شیوه آنالیز بیان RNA، در آزمایشگاه‌های



شکل ۳۶-۶ انواع مختلفی از تومورها که جهش مشترکی به نام BRAF (V600E) دارند، کاندید درمان با داروی PLX4032 هستند.

ژنوم سرطان (TCGA) انجام می‌دهد. مهمترین تأثیر توالی‌یابی ژنومی سرطان‌ها را می‌توان در عرصه تحقیقات مشاهده کرد، شناسایی جهش‌های جدید سرطان‌های مختلف؛ توصیف تمام تجهیزات ژنتیکی ضایعات هر سرطان؛ و درک بیشتر ناهمگونی ژنتیکی موجود در هر سرطان، از منطقه‌ای به منطقه دیگر. زمانی که می‌توان از توالی‌یابی تمام - ژنوم در درمان بیماری‌ها استفاده کرد، تمام تلاش‌ها بر این امر متمرکز شده‌اند که بتوانند با شیوه‌هایی، در زمان کم و با هزینه معقول، ضایعات ژنتیکی‌ای که قابل هدف‌گیری با درمان است را در سرطان‌های مختلف پیدا کنند. این رویکرد، خصوصاً در مورد سرطان‌هایی همچون کارسینوم ریه کاربرد دارد، چرا که تنوع ژنتیکی دارند و برای انجام درمان هدفمند، شخصی‌سازی درمان مورد نیاز است (شکل ۳۷-۶). بنابراین، خواست فعلی این است که شیوه‌هایی خلق کنند که بتوان با استفاده از آنها، چند صد اگزون از ژن‌های کلیدی را به صورت همزمان و با عمق و دقت مناسب توالی‌یابی کرد تا بتوان جهش‌هایی که در کمتر از ۵٪ سلول‌های توموری هستند را نیز شناسایی کرد. روش دیگری که به بالین هم راه پیدا کرده است، استفاده از آرایه‌های DNA برای شناسایی تغییر تعداد کپی‌های DNA (نظیر تشدید یا حذف)، می‌باشد. در این آرایه‌ها، می‌توان با پروب‌ها، تمام ژنوم را بررسی کرد و تمام تغییرات موجود در تعداد کپی‌ها (حتی کوچکترین) را شناسایی کرد؛ روشی که به عنوان مکمل توالی‌یابی DNA می‌تواند عمل کند. روش حیرت‌آور دیگری که در حال راه پیدا کردن به بالین است این

تحقیقاتی، شیوه‌هایی است که اساس آنها ریزآرایه‌های DNA (microarrays) است. اما شیوه‌های جدیدتر، که مشتمل به توالی‌یابی RNA هستند، در حال رایج شدن هستند. در این شیوه‌های جدید بیان RNA، همه‌جانبه‌تر و کمی‌تر، مورد سنجش قرار می‌گیرد. با این حال، کار کردن با RNA سخت‌تر از DNA است، چرا که بیشتر از DNA مستعد تجزیه شدن است. به علاوه، از آنجایی که توالی‌یابی DNA آسان‌تر از RNA است، این امکان فراهم شده است که شیوه‌های جدیدی که برپایه توالی‌یابی گسترده موازی بنا نهاده شده‌اند (به نام NextGen نیز شناخته می‌شوند)، پا به عرصه بگذارند. این شیوه‌های جدید (NextGen) را می‌توان بر روی هر نمونه بافتی انجام داد (فصل ۷). در طی دهه گذشته، شیوه‌های توالی‌یابی DNA، به طرز نفس‌گیری، پیشرفته‌تر و سریع‌تر شده‌اند و در عین حال به‌طور روزافزونی، کم‌هزینه‌تر می‌شوند. اولین توالی‌یابی واقعاً کامل ژنوم انسان، در سال ۲۰۰۳ منتشر شد و ۱۲ سال کار و ۲,۷۰۰,۰۰۰,۰۰۰ دلار هزینه برد! هزینه توالی‌یابی کل ژنوم انسان، امروزه به ۵۰۰۰ دلار نیز کاهش یافته است. در حال حاضر با استفاده از توالی‌یابی NextGen، می‌توان فرآیند توالی‌یابی تمام - ژنوم تومورها را (که فرآیندی بسیار پیچیده و دشوار است) در چند هفته انجام داد.

این پیشرفت تنها، سبب شده است که بتوان تفاوت‌های ژنومی سرطان‌های مختلف انسان را توالی‌یابی و دسته‌بندی کرد؛ کاری که در حال حاضر انستیتوی ملی سرطان، با نام اطلس

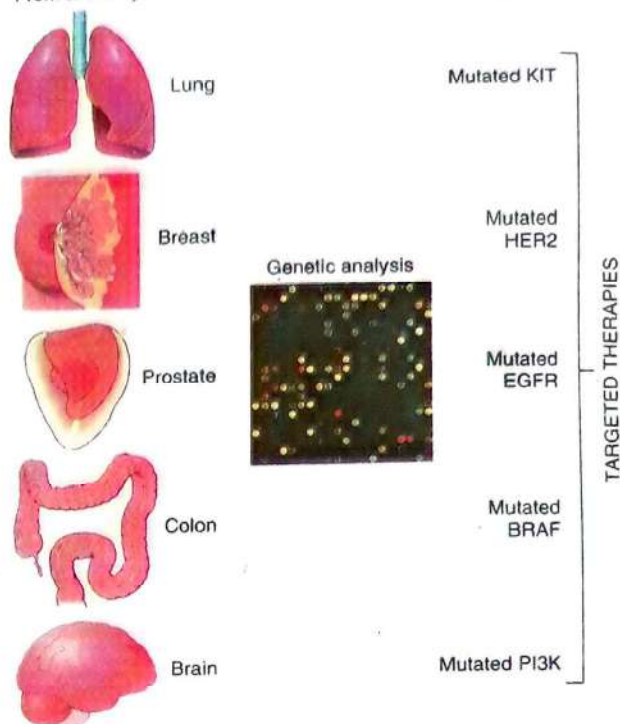
From anatomy...

...to molecular target

## خلاصه

## تشخیص آزمایشگاهی سرطان

- روش‌های نمونه‌برداری متعددی برای تشخیص تومورها وجود دارد که برداشت به کمک جراحی، نمونه‌برداری، مکش با سوزن ظریف و نمونه‌های سلولی از این جمله‌اند.
- ایمنوهِستوشیمی و فلوسیتومتری به تشخیص و طبقه‌بندی تومورها کمک می‌کنند چرا که الگوهای واضح بیان‌های متفاوت پروتئینی دارد.
- پروتئین‌هایی از PSA که توسط تومورها (نظیر PSA) در سرم آزاد می‌شوند برای غربالگری جمعیت در معرض خطر سرطان و پایش عود به دنبال درمان به کار می‌روند.
- تحلیل‌های مولکولی به منظور تشخیص، پیش‌آگهی، تشخیص توانایی ناچیز بیماری و تشخیص استعداد ارثی ابتدا به سرطان به کار می‌روند.
- تعیین طرح مولکولی تومورها به کمک آرایه‌های cDNA و تعیین توالی cDNA میزان بیان قطعات بزرگ ژنوم را مشخص می‌کند و تمامی جهش‌های ژنوم تومور را طبقه‌بندی می‌کند. این فرآیند در طبقه‌بندی مولکولی تومورهایی که از سایر جهات مشابهند یا تومورهایی که منشأ بافتی مجزایی دارند ولی جهش مشترکی در آنها دیده می‌شود مفید است و در درمان و تعیین پیش‌آگهی کاربرد دارد.
- سنجش‌های سلول‌های تومور در حال گردش و DNA ریخته شده به داخل خون، مدفوع، خلط و ادرار در حال ساخته شدن است.



شکل ۳۷-۶ از آنالیزهای ژنتیکی سرطان برای تشخیص جهش‌ها استفاده می‌شود تا این جهش را مورد هدف درمانی قرار دهند.

است که می‌توان وضعیت اپی‌ژنومی تومور را ارزیابی کرد، تا بتوانیم میزان پاسخدهی به داروها را پیش‌بینی کنیم. هیجان ناشی از ایجاد این شیوه‌های جدید آنالیز مولکولی کامل تومورها، سبب شده است که برخی دانشمندان، اذعان کنند که پایان هیستوپاتولوژی نزدیک است. اگرچه، بررسی هیستوپاتولوژیک تومورها، اطلاعات مهمی را در خصوص ویژگی‌هایی همچون آناپلازی، تهاجم و هتروژن بودن تومور به ما می‌دهد، که این اطلاعات را نمی‌توان از توالی‌یابی DNA به دست آورد. هنوز هم بهترین راه برآورد تومور، هیستوپاتولوژی به همراه تست‌های درجای بیومارکر، بر روی برش‌های بافتی است؛ این راه برآورد خوبی از درهم‌کنش‌های استرومایی، نظیر رگ‌زایی و پاسخ‌های ایمنی میزبان به ما می‌دهد. و به خاطر داریم که بررسی پاسخ‌های ایمنی میزبان، نقش مهمی در هدایت مداخلات درمانی‌ای دارد که اساس آنها مقابله با فرار ایمنی تومور است. بنابراین قرار نیست که هیستوپاتولوژی منسوخ شود، بلکه در آینده ترکیبی از تکنیک‌های مولکولی و ریخت‌شناختی، برای تشخیص و تعیین پروگنوز دقیق سرطان‌ها، مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

## مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

- Artandi SE, DePinho RA: Telomeres and telomerase in cancer, *Carcinogenesis* 31:9-18, 2010. [A review discussing the importance of telomeres and telomerase.]
- Bai L, Wang S: Targeting apoptosis pathways for new cancer therapeutics, *Annual Rev Med* 65:139-153, 2014. [A review of apoptosis pathways and therapeutic strategies to activate them in cancer cells.]
- Hurkhardt DJ, Sage J: Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene, *Nat Rev Cancer* 8:671-682, 2008. [A review of Rb function.]
- Cilloni D, Saglio G: Molecular pathways: BCR-ABL, *Clin Cancer Res* 18:930-937, 2012 [A discussion of the functional consequences and clinical significance of aberrant tyrosine kinase activity in chronic myeloid leukemia mediated by the constitutive enzyme activity of BCR-ABL.]

- Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK: Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet?, *Science* 339:286–291, 2013. [A discussion of clinical and experimental studies describing protumorigenic roles for immune cells that elicit cancer-associated inflammation.]
- Hanahan D, Coussens L: Accessories to the crime: functions of cell recruited to the tumor microenvironment, *Cancer Cell* 20:309–322, 2012. [A review discussing the role of stroma in cancer.]
- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer (2011): the next generation, *Cell* 144:646–674, 2011. [A reexamination of the hallmarks of cancer.]
- Joergers AC, Fersht AR: The p53 pathway: Origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches, *Annu Rev Biochem* 85:375–404, 2016. [A wide-ranging discussion of p53 functions and dysfunction in cancer, with an eye towards development of new cancer therapies.]
- Lord C, Ashworth A: BRCAness revisited, *Nat Rev Cancer* 16:110–120, 2016. [A discussion of how BRCA function as tumor suppressors and how this informs therapy for tumors with evidence of BRCA dysfunction.]
- Manning AL, Dyson NJ: RB: mitotic implications of a tumour suppressor, *Nat Rev Cancer* 12:220–226, 2012. [In addition to the well-established roles of RB in control of cell cycle progression and proliferation, this review describes other emerging tumor suppressive functions, such as maintenance of genomic stability.]
- Martinez P, Blasco MA: Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins, *Nat Rev Cancer* 11:161–176, 2011. [A review discussing the role of telomeric proteins in immortalization of cancer cells and other emerging non-telomeric functions that may also contribute to oncogenesis.]
- Massagué J, Obenauf AC: Metastatic colonization by circulating tumour cells, *Nature* 529:298–306, 2016. [A discussion of concepts to explain metastasis.]
- Munoz-Espin D, Serrano M: Cellular senescence: from physiology to pathology, *Nat Rev Mol Cell Biol* 15:482–496, 2014. [A discussion of the mechanisms of senescence and their potential therapeutic relevance.]
- Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, et al: EMT: 2016, *Cell* 166:21–45, 2016. [A far-ranging discussion of the causes and consequences of epithelial-mesenchymal transition in cancer.]
- Pickup M, Novitsky S, Moses HL: The roles of TGF- $\beta$  in the tumor microenvironment, *Nat Rev Cancer* 13:788–799, 2013. [A review discussing the tumor-promoting effects of TGF- $\beta$ .]
- Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, et al: MYC, metabolism, and cancer, *Cancer Discov* 5:1024–1039, 2015. [A review of the connections between MYC and cancer cell metabolism.]
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome, *Nature* 458:719–724, 2009. [An excellent summary of next-generation sequencing technologies and their application to cancer.]
- van Roy F: Beyond E-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer, *Nat Rev Cancer* 14:121–134, 2014. [A review discussing the role of members of the cadherin family in cancer.]
- Ward PS, Thompson C: Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate, *Cancer Cell* 21:297–308, 2012. [An account of the molecular pathways of reprogramming of energy metabolism in cancer and the emergence of “oncometabolites.”]
- Welter J, Loges S, Dimmeler S, et al: Recent molecular discoveries in angiogenesis and anti-angiogenesis therapies in cancer, *J Clin Invest* 123:3190–3200, 2013. [A discussion of angiogenic mechanisms and successes and challenges of anti-angiogenic therapy in cancer.]
- White E: The role of autophagy in cancer, *J Clin Invest* 125:42–46, 2016. [A discussion of the diverse possible contributions of autophagy to cancer.]



# CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های

**@Olumpaye99**



# بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان

کانال تلگرام @khu\_medical >>> Telegram :

رئوس مطالب فصل

- |  |   |  |
|--|---|--|
| پیش‌رسی و کندی رشد درون رحمی، ۳۹۱                  | اختلالات پیچیده چندژنی، ۳۷۰   | بیماری‌های ژنتیکی، ۳۴۵   |
| سندرم زجر تنفسی نوزادان، ۳۹۲                       | اختلالات سیتوژنتیک، ۳۷۱   | ماهیت اختلالات ژنتیکی منجر به  |
| انتروکولیت نکروردهنده، ۳۹۵                         | ناهنجاری‌های عددی، ۳۷۱  | بیماری‌های انسانی، ۳۴۵   |
| سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار، ۳۹۶                     | ناهنجاری‌های ساختاری، ۳۷۲   | جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین، ۳۴۵   |
| هیدروپس جنینی، ۳۹۷                                 | ویژگی‌های عمومی اختلالات کروموزومی، ۳۷۴   | تغییرات غیرجهشی در ژن‌های کدکننده پروتئین، ۳۴۶   |
| هیدروپس ایمنی، ۳۹۸                                 | اختلالات سیتوژنتیکی درگیرکننده اتوزوم‌ها، ۳۷۴   | اختلالات مندلی: بیماری‌های ایجاد شده توسط نقایص تک‌ژنی، ۳۴۷  |
| هیدروپس غیرایمنی، ۳۹۹                              | اختلالات سیتوژنتیکی درگیرکننده کروموزوم‌های جنسی، ۳۷۷                                 | الگوهای انتقال اختلالات تک‌ژنی، ۳۴۸  |
| تومورها و ضایعات تومورمانند شیرخوارگی و کودکی، ۴۰۲ | اختلالات تک‌ژنی با الگوهای غیرمعمول توارث، ۳۸۰  | بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ساختاری، ۳۵۰                      |
| تومورهای بدخیم، ۴۰۳                                | جهش‌های تکرار سه‌تایی، ۳۸۰  | بیماری‌هایی که توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های گیرنده و یا کانال‌ها ایجاد می‌شوند، ۳۵۲ |
| تشخیص مولکولی اختلالات مندلی و پیچیده، ۴۱۱         | بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در ژن‌های میتوکندریایی، ۳۸۳                        | بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های آنزیمی، ۳۶۰                       |
| موارد لزوم آنالیز ژنتیکی، ۴۱۱                      | بیماری‌های ایجاد شده توسط تغییر در مناطق نقش‌پذیر: سندرم‌های پرادر-ویلی و آنجلمن، ۳۸۳ | بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های تنظیم‌کننده رشد سلولی، ۳۷۰        |
| تشخیص مولکولی اختلالات تعداد رونوشت، ۴۱۲           | بیماری‌های کودکان، ۳۸۵  |  |
| شناسایی مستقیم جهش‌های DNA با آنالیز PCR، ۴۱۴      | ناهنجاری‌های مادرزادی، ۳۸۵  |  |
| آنالیز پیوستگی و مطالعات همکارانه تمامیت ژنوم، ۴۱۶ | سبب‌شناسی، ۳۸۸  |  |
|  | عفونت‌های حول و حوش تولد، ۳۹۱   |  |

## بیماری‌های ژنتیکی

### ماهیت اختلالات ژنتیکی منجر به بیماری‌های انسانی

اختلالات ژنتیکی متعددی وجود دارد که با تأثیر بر ساختار و عملکرد پروتئین‌ها هم‌مستاز سلولی را مختل می‌کنند و منجر به بیماری می‌شوند.

#### جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین

همان‌گونه که به خوبی می‌دانیم، اصطلاح جهش به تغییرات دائمی در DNA اطلاق می‌شود. آنهایی که سلول‌های زایا را مبتلا می‌کنند، به فرزندان منتقل شده و ممکن است باعث بیماری‌های ارثی شوند. جهش‌های ایجاد شده در سلول‌های پیکره‌ای به فرزندان منتقل نمی‌شوند اما در ایجاد سرطان‌ها و برخی ناهنجاری‌های مادرزادی حائز اهمیت هستند.

در سراسر این متن، جزئیات جهش‌های اختصاصی و اثرات آنها به همراه اختلالات مربوطه مورد بحث قرار می‌گیرند. در اینجا ما تنها برخی نمونه‌های شایع جهش‌های ژنی و اثرات آنها را ذکر خواهیم کرد.

- جهش‌های نقطه‌ای از جایگزینی یک باز نوکلئوتیدی واحد توسط یک باز متفاوت ناشی می‌گردند، که این امر منجر به جایگزینی یک اسید آمینه توسط یک اسید آمینه دیگر در فرآورده پروتئینی می‌شود. جهشی که در زنجیره بتاگلوبین هموگلوبین اتفاق می‌افتد و باعث کم‌خونی سلول داسی‌شکل می‌شود، نمونه‌ای است عالی از یک جهش نقطه‌ای که معنی رمز ژنتیکی را تغییر می‌دهد. این قبیل جهش‌ها را گاهی جهش‌های دگر معنی<sup>۳</sup> می‌نامند. برعکس، برخی جهش‌های نقطه‌ای ممکن است یک کدون<sup>۴</sup> اسید آمینه را به یک کدون خاتمه‌دهنده زنجیر، یا کدون توقف، تغییر دهند. این قبیل جهش‌های «بی‌معنی»<sup>۵</sup> ترجمه را دچار وقفه می‌کنند، و در پدیده‌ای که «تخریب به واسطه جهش بی‌معنی» نامیده می‌شود، RNAها به سرعت از بین می‌روند؛ به طوری که پروتئین یا به کل ساخته نمی‌شود و یا به مقدار کمی تولید می‌شود.

کامل شدن طرح تعیین ژنوم انسان رویداد بسیار مهمی در مطالعه بیماری‌های انسانی به شمار می‌رود. اکنون می‌دانیم که انسان فقط حدود ۲۵,۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین دارد که بسیار کمتر از عدد ۱۰۰,۰۰۰ ژن است که قبلاً تخمین زده می‌شد و تعداد ژن‌های آن تقریباً برابر نیمی از ژن‌های گیاه برنج (*Oryza sativa*)<sup>۱</sup> است. روشن شدن جزئیات "ساختار ژنتیکی" انسان، ما را به یافتن راه‌حل معماهای بیماری‌های ژنتیکی و نیز اکتسابی انسان امیدوار کرده است. فن‌آوری‌های قدرتمند جدید هم‌اکنون امکان استفاده از ردیف‌های ژنی انسان را برای تجزیه و تحلیل بیماری‌های انسان فراهم کرده‌اند. فناوری‌های "نسل جدید" تعیین توالی ژنی با توان عملیاتی بالا<sup>۲</sup> می‌توانند همان اعمال را در چند روز و با هزینه‌ای کمتر از ۱,۰۰۰ دلار انجام دهند. سرعت و هزینه کاهش یافته در تعیین توالی DNA کاربرد "پزشکی فردی" (که با نام "پزشکی دقت" نیز خوانده می‌شود) را در درمان سرطان و دیگر بیماری‌هایی که مؤلفه ژنتیکی دارند به‌طور روزافزون تسهیل می‌کند.

از آنجایی که چندین اختلال مربوط به کودکان خاستگاه ژنتیکی دارند، ما در این فصل بیماری‌های تکاملی مربوط به کودکان را همراه با بیماری‌های ژنتیکی مورد بحث قرار خواهیم داد. با این حال، باید این موضوع را مدنظر داشته باشیم که همه اختلالات ژنتیکی خود را در شیرخوارگی و کودکی نشان نمی‌دهند، و برعکس، بسیاری از بیماری‌های کودکان خاستگاه ژنتیکی ندارند. بیماری‌های ناشی از نارسایی دستگاه‌های عضوی به این مقوله تعلق دارند. در این زمینه توضیح سه اصطلاح که به طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرند سودمند می‌باشد: ارثی، خانوادگی، و مادرزادی. اختلالات ارثی، طبق تعریف، از والدین شخص کسب شده، از نسلی به نسل دیگر در سلول‌های جنسی (gametes) منتقل گشته، و بنابراین خانوادگی می‌باشند. اصطلاح مادرزادی صرفاً به معنای "موجود در بدو تولد" است. باید خاطر نشان ساخت که برخی بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند (مثلاً، سیفلیس مادرزادی). از سوی دیگر، همه بیماری‌های ژنتیکی مادرزادی نیستند؛ مثلاً، بیماری هانتینگتون<sup>۲</sup> تنها پس از دهه سوم یا چهارم عمر شروع به تظاهر می‌نماید.

۱- برنج آسیایی گونه‌ای از گیاهان است که کوچکترین ژنوم را در میان غلات دارد.

2- Huntington's disease

4- codon

3- missense

5- nonsense

بین ژن‌های BCR و ABL در لوسمی میلوژنی مزمن (فصل ۱۲) یک مثال کلاسیک است.

### تغییرات در RNAهای غیر کدکننده

شایان ذکر است که تا همین اواخر تمرکز اصلی "جستجوی ژنی" کشف ژن‌هایی بود که پروتئین‌ها را کد می‌کردند، اما مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تعداد بسیار زیادی از ژن‌ها پروتئین‌ها را کد نمی‌کنند. فرآورده‌های کد نشده این ژن‌ها که RNAهای غیر کدکننده (ncRNA) نامیده می‌شود، نقش تنظیمی مهمی را ایفا می‌کنند. هرچند چندین خانواده مجزای ncRNA وجود دارد، ما در فصل ۱، دو مورد را توضیح خواهیم داد: مولکول‌های RNA کوچک که ریزRNA<sup>۱</sup> (miRNA) نامیده می‌شوند و RNAهای دراز غیرکدکننده (LncRNAs).

با این مرور مختصر بر ماهیت جهش‌ها، اکنون می‌توانیم توجه خود را به سه دسته اصلی اختلالات ژنتیکی معطوف نماییم.

- اختلالات مندلی ناشی از جهش در ژن‌های منفرد. این ناهنجاری‌های ژنتیکی نفوذ بالایی دارند؛ به این معنی که اکثر افرادی که ناهنجاری را به ارث می‌برند، اثرات فنوتیپی آن را نشان می‌دهند. این بیماری‌ها ارثی و خانوادگی هستند. بسیاری از بیماری‌های نادر مانند بیماری‌های ذخیره‌ای و خطاهای مادرزادی متابولیسم در این دسته قرار دارند.
- اختلالات پیچیده که چند ژن و اثرات محیطی را در بر دارند. این اختلالات گاهی بیماری‌های چند عاملی نامیده می‌شوند. بعضی از بیماری‌های شایع انسان شامل هیپرتانسیون، دیابت، و بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی در این گروه قرار دارند.
- بیماری‌هایی که در اثر ناهنجاری‌های کروموزومی (مانند تغییر در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها) به وجود می‌آیند. بعضی ناهنجاری‌های نادر تکاملی در این دسته قرار می‌گیرند.
- سایر بیماری‌های ژنتیکی دربرگیرنده جهش ژن‌های واحد می‌باشند، اما از قواعد توارث ساده مندلی پیروی نمی‌کنند. این اختلالات تک‌ژنی با توارث غیرکلاسیک شامل آنهایی که از جهش‌های تکرار سه‌تایی ناشی می‌شوند، آنهایی که از جهش‌های ایجاد شده در DNA میتوکندریایی حاصل می‌شوند، و آنهایی که در آنها انتقال تحت تأثیر یک پدیده

• جهش‌های تغییر قالب<sup>۱</sup> هنگامی رخ می‌دهند که درج یا حذف یک یا دو جفت بازی قالب خواندن رشته DNA را تغییر می‌دهد.

• جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی به مقوله خاصی تعلق دارند زیرا مشخصه این جهش‌ها تقویت یک توالی متشکل از سه نوکلئوتید است. هرچند توالی نوکلئوتیدی خاصی که دستخوش تقویت می‌گردد در اختلالات مختلف متفاوت است، اما همه توالی‌های درگیر در نوکلئوتیدهای گوانین (G) و سیتوزین (C) مشترک می‌باشند. مثلاً، در سندرم X شکننده، که نمونه اصلی این مقوله از اختلالات است، ۲۰۰-۴۰۰ تکرار پشت سرهم از توالی CGG در درون ژنی موسوم به FMR1 وجود دارند. در جمعیت‌های طبیعی تعداد تکرارها اندک و به طور میانگین ۲۹ عدد است. گمان می‌رود که بسط این توالی‌های سه نوکلئوتیدی مانع بروز طبیعی ژن FMR1 شده و بدین ترتیب باعث عقب‌ماندگی ذهنی می‌گردد. یک ویژگی متمایزکننده دیگر جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی آن است که پویا هستند (یعنی، میزان تقویت در طی گامت‌زایی افزایش می‌یابد). این ویژگی‌ها، که بعداً در همین فصل با تفصیل بیشتر مورد بحث قرار می‌گیرند، طرح توارث و تظاهرات فنوتیپی بیماری‌های ایجاد شده توسط این رده از جهش‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

### تغییرات غیرجهشی در ژن‌های کدکننده پروتئین

علاوه بر تغییرات توالی DNA، ژن‌های کدکننده می‌توانند دستخوش دگرگونی‌های<sup>۲</sup> ساختاری مانند تغییرات تعداد رونوشت (حذف و یا تقویت<sup>۳</sup>) و یا جابه‌جایی<sup>۴</sup> شوند که این مسئله منجر به تولید فرآورده‌هایی نامربوط و یا ناکارایی پروتئین می‌شود. مانند جهش‌ها، دگرگونی‌های ساختاری نیز می‌توانند یا در رده سلول‌های زایا اتفاق بیفتند و یا در بافت‌های سوماتیک ایجاد شوند. در بسیاری موارد تغییرات بیماری‌زا در رده سلول‌های زایا می‌تواند به جای یک ژن منفرد قسمت به هم پیوسته‌ای از یک کروموزوم را درگیر کند، مثل سندرم ریزحذف<sup>۵</sup> بازوی بلند کروموزوم ۲۲ که جلوتر مورد بحث قرار خواهد گرفت. در حال حاضر، با توجه با فراهمی گسترده فناوری آرایه<sup>۶</sup> با تفکیک‌پذیری بسیار بالا برای ارزیابی کل ژنوم از نظر دگرگونی تعداد رونوشت، تغییرات ساختاری بیماری‌زا در اختلالات شایع مثل اوتیسم کشف شده است. بدخیمی‌ها اغلب شامل تغییرات ساختاری اکتسابی مربوط به سلول‌های سوماتیک شامل تقویت، حذف و جابجایی هستند. کروموزوم فیلادلفیا [جابجایی t(9;22)

1- frameshift mutations

2- variation

3- amplification

4- translocation

5- microdeletion

6- array technology

7- gene hunting

8- micro RNAs

جدول ۷-۱ میزان شیوع اختلالات مندلی منتخب در میان شیرخواران زنده به دنیا آمده

اختلال	میزان تخمینی شیوع
<b>اتوزومی غالب</b>	
هیپرکلسترولمی خانوادگی	۱ در ۵۰۰
بیماری پلی کیستیک کلیه	۱ در ۱,۰۰۰
اسفروسیتوز ارثی	۱ در ۵,۰۰۰ (اروپای شمالی)
سندرم مارفان	۱ در ۵,۰۰۰
بیماری هانتینگتون	۱ در ۱۰,۰۰۰
<b>اتوزومی مغلوب</b>	
کم خونی سلول داسی شکل	۱ در ۵۰۰ (سیاه‌پوستان ایالات متحده*)
فیبروز کیستیک	۱ در ۳,۲۰۰ (قفقازی تبارها)
بیماری تی - ساکس	۱ در ۳,۵۰۰ (یهودیان اشکنازی ایالات متحده، کانادایی‌های فرانسوی)
فنیل کتونوری	۱ در ۱۰,۰۰۰
موکوپلی ساکاریدوزها (همه انواع)	۱ در ۲۵,۰۰۰
بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (همه انواع)	۱ در ۵۰,۰۰۰
گالاکتوزمی	۱ در ۶۰,۰۰۰
<b>وابسته به (X)</b>	
دیستروفی ماهیچه‌ای دوشن	۱ در ۳,۵۰۰ (افراد مذکر ایالات متحده)
هموفیلی	۱ در ۵,۰۰۰ (افراد مذکر ایالات متحده)

\* شیوع صفت سلول داسی در آمریکایی‌های سیاه‌پوست ۱ در هر ۱۲ نفر است.

یک جهش تک‌ژنی ممکن است منجر به اثرات فنوتیپی بسیاری شود (پلیوتروپی<sup>۳</sup>)، و برعکس، جهش‌های ایجادشده در چندین جایگاه ژنتیکی ممکن است صفت واحدی را ایجاد نمایند (ناهمگنی ژنتیکی<sup>۴</sup>). مثلاً، سندرم مارفان، که از یک نقص اساسی در بافت همبند ناشی می‌شود، با اثرات گسترده‌ای که استخوان‌بندی، چشم و دستگاه قلبی - عروقی را درگیر می‌کنند، مرتبط می‌باشد که همه آنها ریشه در یک جهش ایجاد شده در فیبریلین (یکی از اجزاء بافت‌های همبند) دارند. از سوی دیگر، رتینیت پیگمنتوزا، یک علت ارثی پیگمانتاسیون نابهنجار شبکیه و اختلال دید ناشی از آن، می‌تواند توسط چندین نوع جهش مختلف ایجاد شود. شناخت ناهمگنی ژنتیکی نه تنها در مشاوره ژنتیکی حائز اهمیت می‌باشد، بلکه همچنین درک بیماری‌زایی اختلالات شایعی از قبیل دیابت قندی را تسهیل می‌نماید (فصل ۲۰).

اپی ژنتیک<sup>۱</sup> موسوم به نقش‌پذیری ژنومی<sup>۲</sup> قرار می‌گیرد، می‌باشند. هر یک از این چهار مقوله را جداگانه مورد بحث قرار خواهیم داد.

### اختلالات مندلی: بیماری‌های ایجاد شده توسط نقایص تک‌ژنی

نقائص تک‌ژنی (جهش‌ها) از طرح‌های توارثی معروف مندلی پیروی می‌کنند. بدین ترتیب، بیماری‌هایی که آنها ایجاد می‌کنند اغلب اختلالات مندلی نامیده می‌شوند (جدول‌های ۷-۱ و ۷-۲). هرچند وجود هر یک از آنها به‌طور جداگانه نادر است، روی هم رفته مسئول حدوداً ۱٪ از کل موارد پذیرش بزرگسالان در بیمارستان و حدوداً ۸-۶٪ از کل موارد پذیرش کودکان در بیمارستان می‌باشند. در ذیل، فهرستی از اصول و احتیاطات مربوط به اختلالات مندلی ذکر شده است.

- جهش‌های درگیرکننده ژن‌های واحد از یکی از سه طرح توارث پیروی می‌کنند: اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، یا وابسته به X.

1- epigenetic: تنظیم بروز فعالیت ژنی بدون تغییر ساختار ژنتیکی (میرجم)

2- genomic imprinting

3- pleiotropy

4- genetic heterogeneity

جدول ۷-۲ اساس بیوشیمیایی و الگوی توارث در میان اختلالات مندلی منتخب

بیماری	پروتئین غیر طبیعی	نوع پروتئین / عملکرد
<b>توارث اتوزومی غالب</b>		
هیپرکلسترولمی فAMILIAL	گیرنده لیپوپروتئین کم چگالی	گیرنده حامل
سندرم مارفان	فیبریلین	حمایت ساختاری: ماده زمینه‌ای خارج سلولی
سندرم اهلرز - دانلوس*	کلاژن	حمایت ساختاری: ماده زمینه‌ای خارج سلولی
اسفروسیتوز ارثی	اسیکترین، انکیرین یا پروتئین ۴.۱	حمایت ساختاری: غشاء گلبول‌های قرمز
نوروفیروماتوز تیپ I	نوروفیبرومین 1 (NF-1)	تنظیم رشد
بیماری پلی کیستیک کلیه بالغین	پلی سیستین (PKD-1)	ارتباط متقابل سلول - سلول و سلول - ماده زمینه‌ای
<b>توارث اتوزومی مغلوب</b>		
فیبروز کیستیک	تنظیم کننده خلال غشایی فیبروز کیستیک	کانال یونی
فنیل کتونوری	هیدروکسیلاز فنیل آلانین	آنزیم
بیماری تی - ساکس	هگزوز آمینیداز	آنزیم
نقص ایمنی شدید مختلط	آدنوزین دامیناز	آنزیم
تالاسمی $\alpha$ و $\beta$ **	هموگلوبین	انتقال اکسیژن
کم خونی سلول داسی**	هموگلوبین	انتقال اکسیژن
<b>توارث وابسته به X مغلوب</b>		
هموفیلی A	فاکتور ۸	انعقاد
دیستروفی عضلانی دوشن / بکر	دیستروفین	حمایت ساختاری: دیواره سلولی
سندرم X شکننده	FMRP	ترجمه RNA

\* بعضی از واریان‌های سندرم اهلرز - دانلوس یک الگوی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

\*\* اگرچه علائم تمام عیار نیازمند موتاسیون در هر دو آل می‌باشند، هتروزیگوت‌ها در تالاسمی و کم خونی سلول داسی می‌توانند بیماری بالینی خفیف داشته باشند، بنابراین، این اختلالات گاهی در دسته "اتوزوم هم - غالبی" دسته‌بندی می‌شوند.

می‌باشد؛ هم مردان و هم زنان مبتلا شده و هر دو می‌توانند بیماری را انتقال دهند. هنگامی که یک شخص مبتلا با یک شخص غیرمبتلا ازدواج می‌کند، احتمال داشتن بیماری در هر فرزند یک به دو است. ویژگی‌های زیر نیز مربوط به بیماری‌های اتوزومی غالب هستند:

- در هر اختلال اتوزومی غالب، برخی از بیماران والدین مبتلا ندارند. این قبیل بیماران اختلال خود را مرهون جهش‌های جدیدی هستند که یا تخم و یا اسپرمی را که این بیماران از آنها حاصل شده‌اند، درگیر کرده‌اند. برادران و خواهران آنها نه مبتلا می‌باشند و نه خطر بروز آن بیماری در آنها افزایش می‌یابد.
- ویژگی‌های بالینی می‌توانند از طریق کاهش نفوذ و تجلی پذیری متغیر تعدیل شوند. برخی افراد ژن جهش یافته را به ارث می‌برند اما از نظر فنوتیپی طبیعی هستند. به این نحوه بیان

• در حال حاضر از این موضوع آگاهی فزاینده‌ای داریم که تظاهرات فنوتیپی جهش‌های اثر گذار بر یک ژن شناخته شده، تحت تأثیر لوکوس‌های ژنتیکی دیگری قرار دارند که ژن‌های تغییر دهنده نامیده می‌شوند. همانطور که بعداً در مبحث فیبروز کیستیک بحث خواهد شد، این لوکوس‌های تغییر دهنده می‌توانند بر شدت یا وسعت بیماری تأثیرگذار باشند.

• استفاده از غربالگری ژنتیکی پره‌ناتال از بیش فعال در جمعیت‌های با خطر بالا (مانند افراد با نژاد یهودی اشکنازی) بروز اختلالات ژنتیکی خاصی مانند بیماری تای - ساکس (جدول ۷-۱) را به طرز قابل توجهی کاهش داده‌اند.

### الگوهای انتقال اختلالات تک ژنی

#### اختلالات وراثت اتوزومی غالب

اختلالات اتوزومی غالب در حالت هتروزیگوت تظاهر می‌یابند، از این رو در یک مورد شاخص معمولاً حداقل یکی از والدین مبتلا

استخوان‌زایی ناکامل<sup>۶</sup> این اثر را از خود نشان می‌دهند (فصل ۲۱).

### اختلالات وراثت اتوزومی مغلوب

بیماری‌های اتوزومی مغلوب بزرگترین گروه از اختلالات مندلی را تشکیل می‌دهند. این اختلالات هنگامی رخ می‌دهند که هر دو آلل موجود در یک جایگاه ژنی خاص جهش‌یافته باشند؛ بنابراین، این قبیل اختلالات با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شوند: (۱) صفت مربوطه معمولاً والدین را مبتلا نمی‌سازد، بلکه خواهران و برادران ممکن است آن بیماری را از خود نشان دهند؛ (۲) احتمال مبتلا بودن خواهران و برادران یک به چهار است (یعنی، خطر عود برای هر تولد ۲۵٪ است)؛ و (۳) اگر ژن جهش‌یافته با تواتر پائینی در جمعیت اتفاق بیفتد، به احتمال قوی بیمار مبتلا (پروبان)<sup>۷</sup> محصول یک ازدواج هم‌خون است.

برخلاف ویژگی‌های بیماری‌های اتوزومی غالب، ویژگی‌های زیر عموماً در اکثر اختلالات اتوزومی مغلوب صدق می‌کنند.

- تظاهر نقص مربوطه معمولاً یک‌دست‌تر از اختلالات اتوزومی غالب است.
- نفوذ کامل شایع است.
- ظهور (بیماری) غالباً در اوایل عمر رخ می‌دهد.
- هرچند مسلماً جهش‌های جدید برای اختلالات مغلوب رخ می‌دهند، اما به‌ندرت از نظر بالینی ردیابی می‌شوند. از آنجایی که فرد مبتلا یک هتروزیگوت بی‌نشانه است، ممکن است چندین نسل بگذرد تا اینکه اخلاف چنین شخصی با هتروزیگوت‌های دیگر ازدواج کرده و فرزندان مبتلا به وجود آورند.
- در بسیاری از موارد، جهش مربوطه پروتئین‌های آنزیمی را مبتلا می‌سازد. در هتروزیگوت‌ها، مقادیر برابری از آنزیم طبیعی و معیوب ساخته می‌شوند. معمولاً «حاشیه امنیت» طبیعی تضمین می‌کند که سلول‌ها با نیمی از مقدار کل معمول آنزیم‌های خود کارکرد طبیعی داشته باشند.

### اختلالات وابسته به X

کروموزوم Y دربردارنده ژن تعیین جنسیت (SRY) است که موجب تمایز جنسیتی مذکر می‌شود، اما جدا از مثال‌های بسیار نادر کری خانوادگی وابسته به Y، هیچ‌گونه اختلال مندلی وابسته به کروموزوم Y تاکنون شناخته نشده است. بنابراین، اغلب اختلالات وابسته به جز، وابسته به X هستند. اکثر اختلالات وابسته

نفوذ کاهش یافته<sup>۱</sup> اطلاق می‌شود. عواملی که بر نفوذ مؤثرند به روشنی درک نشده‌اند. برخلاف نفوذ، اگر صفتی در همه افراد برخوردار از ژن جهش‌یافته دیده شود اما در میان افراد به‌گونه‌ای متفاوت تجلی یابد، پدیده تجلی‌پذیری متغیر<sup>۲</sup> نامیده می‌شود. مثلاً، تظاهرات نوروفیبروماتوز نوع I از لکه‌های قهوه‌ای پوست تا تومورهای متعدد و بدشکلی‌های اسکلتی متغیر می‌باشد.

- در بسیاری از بیماری‌ها، سن ظهور بیماری تأخیر دارد و نشانه‌ها و علائم تا هنگام بزرگسالی پدیدار نمی‌شوند (مثلاً در بیماری هانتینگتون).
- در اختلالات اتوزومی غالب، کاهش ۵۰ درصدی در فرآورده طبیعی ژن با (بروز) نشانه‌ها و علائم بالینی مرتبط است. از آنجایی که کاهش ۵۰ درصدی در فعالیت آنزیمی می‌تواند جبران شود، ژن‌های درگیر در اختلالات اتوزومال غالب معمولاً پروتئین‌های آنزیمی را کد نمی‌کنند. دو مقوله عمده از پروتئین‌های غیر آنزیمی معمولاً در اختلالات اتوزومی غالب مبتلا می‌شوند:
  - آنهایی که در تنظیم مسیرهای پیچیده متابولیک، که اغلب در معرض مهار پس‌خوراند<sup>۳</sup> قرار دارند، دخیل می‌باشند (نمونه‌هایی از آنها عبارتند از گیرنده‌های غشائی و پروتئین‌های انتقالی). این یک مثال از این نوع فرآیند وراثت، هیپرکلسترولمی خانوادگی است که به دلیل جهش در ژن گیرنده LDL رخ می‌دهد.
  - پروتئین‌های ساختاری کلیدی، از قبیل کلاژن و اجزائی از غشاء سلول‌های سرخ که مربوط به استخوان‌بندی سلولی می‌باشند (مثلاً، اسپکترین<sup>۴</sup>، ناهنجاری‌هایی که منجر به اسفروسیتوز ارثی می‌شود).

مکانیسم‌های بیوشیمیایی که از طریق آنها کاهش ۵۰ درصدی در میزان این قبیل پروتئین‌ها منجر به (بروز) یک فنوتیپ غیرطبیعی می‌شود، به‌طور کامل درک نشده‌اند. در برخی موارد، بویژه هنگامی که ژن مربوطه یک زیرواحد از یک پروتئین چندجزئی را کد می‌کند، فرآورده آلل جهش‌یافته می‌تواند با سرهم‌بندی مولتی‌مری<sup>۵</sup> با کارکرد طبیعی، تداخل نماید. مثلاً، مولکول کلاژن تریمری است که در آن ۳ زنجیره کلاژن به صورت یک آرایش فضایی مارپیچی مرتب شده‌اند. حتی با یک زنجیره کلاژنی جهش‌یافته واحد، تریمرهای طبیعی کلاژن نمی‌توانند تشکیل شوند و از این‌رو کمبود چشمگیر کلاژن وجود دارد. در این مورد، آلل جهش‌یافته را غالب منفی می‌نامند زیرا کارکرد یک آلل طبیعی را مختل می‌کند. برخی اشکال

1- reduced penetrance

2- variable expressivity

3- feed back

4- spectrin

5- multimer

6- osteogenesis imperfecta

7- proband فرد شاخصی که بیماری نخستین بار در وی کشف می‌شود (مترجم)

به X، وابسته به X مغلوب بوده و با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شوند:

- این اختلالات توسط حاملین هتروزیگوت مؤنث تنها به پسران، که البته از نظر کروموزوم X هموزیگوت هستند، انتقال می‌یابند.
- زنان هتروزیگوت، به علت وجود آلل طبیعی جفت شده، به‌ندرت تغییر فنوتیپی تمام عیار را بروز می‌دهند؛ با این که یکی از کروموزوم‌های X در زنان غیرفعال است (ادامه را مشاهده کنید)، این فرآیند غیرفعال شدن تصادفی است و معمولاً اجازه می‌دهد که به تعداد کافی سلول با آلل بیان شده طبیعی پدیدار شود.
- یک مرد مبتلا این اختلال را به پسران‌اش منتقل نمی‌کند، اما همه دختران وی حامل [ژن] هستند. احتمال دریافت ژن جهش‌یافته در پسران زنان هتروزیگوت یک به دو است.

## خلاصه

### الگوهای انتقال اختلالات تک ژنی

- اختلالات اتوزوم غالب با بیان حالتی ناهمگون مشخص می‌شوند؛ مردان و زنان را به طور مساوی درگیر می‌کنند و هر دو جنس اختلال را انتقال می‌دهند.
- در اغلب اختلالات اتوزوم غالب، گیرنده‌ها و پروتئین‌های ساختاری درگیر می‌گردند.
- بیماری‌های اتوزومی مغلوب هنگامی رخ می‌دهند که هر دو نمونه رونوشت ژن جهش‌یافته باشند و غالباً پروتئین‌های آنزیمی درگیر می‌شوند. دو جنس به طور یکسان درگیر می‌شوند.
- اختلالات وابسته به X، توسط زنان هتروزیگوت به فرزندان پسرشان که بیماری را بروز می‌دهند انتقال می‌یابند. زنان حامل معمولاً مبتلا نمی‌شوند چرا که یکی از کروموزوم‌های X به‌طور تصادفی غیرفعال می‌شود.

بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ساختاری

### سندرم مارفان<sup>۱</sup>

در سندرم مارفان اختلال بافت همبندی که وراثت اتوزومی غالب دارد، ناهنجاری بیوشیمیایی بنیادی، جهشی است که فیبریلین -۱ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این گلیکوپروتئین، که توسط فیبروبلاست‌ها ترشح می‌شود، مهم‌ترین جزء میکروفیبریل‌های

یافت‌شده در ماده زمینه‌ای خارج‌سلولی می‌باشد. اینها به عنوان داربستی برای ته‌نشینی تروپوالاستین که سازنده تارهای الاستیک است انجام وظیفه می‌کنند. اگرچه میکروفیبریل‌ها به‌طور گسترده‌ای در بدن توزیع شده‌اند، اما به فراوانی در آنورت، رباط‌ها و اجسام مژگانی که عدسی چشم را حمایت می‌کنند وجود دارند. این بافت‌ها در سندرم مارفان به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

فیبریلین به وسیله ژن *FBNI* که بر روی جایگاه کروموزومی 15q21 قرار دارد کد می‌شود. جهش‌های ژن *FBNI* در تمام بیماران مبتلا به سندرم مارفان یافت می‌شوند. با این حال، تشخیص مولکولی سندرم مارفان هنوز امکان‌پذیر نیست، زیرا بیش از ۱۸۰۰ جهش مجزا که ژن بسیار بزرگ *FBNI* را درگیر می‌کنند، یافت شده‌اند. از آنجا که افراد هتروزیگوت دارای نشانه‌های بالینی هستند، می‌توان اظهار داشت که پروتئین فیبریلین -۱ جهش یافته، به دلیل جلوگیری از سرهم‌بندی میکروفیبریل‌های طبیعی، به صورت یک ژن غالب منفی عمل می‌کند. میزان شیوع سندرم مارفان یک نفر از هر ۵۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. قریب به ۸۵-۷۰٪ موارد آن خانوادگی هستند، و مابقی تک‌گیر می‌باشند که به دلیل جهش‌های جدید *FBNI* در سلول‌های زایای والدین رخ می‌دهند.

با این که بسیاری از ناهنجاری‌های موجود در سندرم مارفان را می‌توان براساس نارسایی‌های ساختاری بافت همبند توجیه نمود، اما برخی از آنها مانند رشد بیش از حد استخوان را به سختی می‌توان به فقدان صرف فیبریلین مرتبط دانست. مطالعات اخیر نشان می‌دهند از آنجا که میکروفیبریل‌های طبیعی فاتور رشد تبدیلی بتا ( $TGF-\beta$ ) را متوقف می‌کنند و به این وسیله زیست‌فراهمی این سیتوکین را کنترل می‌کنند، کمبود میکروفیبریل‌ها باعث فعال شدن بیش‌ازحد و غیرطبیعی  $TGF-\beta$  می‌شود. نشانه‌گذاری بیش از حد  $TGF-\beta$  اثر مخربی بر توسعه عروقی عضلات صاف و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی دارد. در دفاع از این فرضیه، جهش‌هایی در گیرنده نوع ۲  $TGF-\beta$  باعث سندرم مرتبطی به نام سندرم مارفان تیپ ۲ MFS می‌شود. علاوه بر این، بیمارانی که جهش‌های رده‌زایا در یک ایزوفرم  $TGF-\beta$  دارند که  $TGF-\beta 3$  نامیده می‌شوند، با استعداد ارثی آنوریسم آنورت و سایر تظاهرات قلبی عروقی مشابه بیماران مبتلا به "مارفان کلاسیک" تظاهر می‌یابند. لازم به ذکر است نشان داده شده که بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، که فعالیت  $TGF-\beta$  را مهار می‌کنند، عملکرد آنورت و قلبی نمونه‌های موشی سندرم مارفان را بهبود بخشیده‌اند. پیش‌گیری

1- Marfan's syndrome

مارفان می‌باشند، اما در همه موارد دیده نمی‌شوند. گوناگونی بسیاری در تظاهر بالینی وجود دارد، و برخی بیماران ممکن است عمدتاً ضایعات قلبی - عروقی را همراه با تغییرات اسکلتی و چشمی ناچیز از خود نشان دهند. گمان می‌رود که این تجلی‌پذیری متغیر مربوط به جهش‌های آللی متفاوت در ژن FBNI باشد.

## خلاصه

### سندرم مارفان

- سندرم مارفان حاصل جهش در ژن کدکننده فیبریلین است که برای استحکام ساختاری بافت همبند ضروری می‌باشد.
- بافت‌های اصلی درگیر، اسکلت، چشم‌ها و دستگاه قلبی عروقی هستند.
- تظاهرات بالینی شامل بلندی قد، انگشتان دراز، دررفتگی دوطرفه لنزها، افتادگی دریچه میترال، آنوریسم آئورت و شکافته شدن آئورت است.
- پیشگیری از بیماری قلبی عروقی در این بیماران با استفاده از داروهای پایین آورنده فشارخون و مهار پیام‌رسانی  $TGF-\beta$  انجام می‌شود.

### سندرم‌های اهلرز - دانلوس<sup>۶</sup>

سندرم‌های اهلرز - دانلوس (EDSs) گروهی از بیماری‌ها هستند که مشخصه آنها وجود نقائصی در ساخت یا ساختار کلاژن است. اینها همگی اختلالاتی تک‌ژنی هستند، اما روش توارث‌شان هر دو الگوی توارث اتوزومی غالب و مغلوب را دربرمی‌گیرد. دست‌کم ۳۰ نوع متمایز از کلاژن وجود دارد، و همگی آنها دارای توزیع بافتی مشخصی هستند و محصول ژن‌های متفاوتی می‌باشند. تا حدی، ناهمگنی بالینی EDS را می‌توان براساس جهش‌های ایجاد شده در ژن‌های کلاژنی مختلف توجیه نمود. دست‌کم ۶ نوع بالینی و ژنتیکی از EDS شناسایی شده‌اند، از آنجایی که کلاژن معیوب پایه ایجاد این اختلالات است، برخی ویژگی‌های بالینی در همه آنها مشترک می‌باشند.

1- subluxation

2- subluxation

3- ectopia lentis

4 - aortic dissection

5- cystic medionecrosis

6- Ehlers- Danlos syndromes

از بیماری‌های قلبی عروقی مستلزم استفاده از داروهای مهارکننده بتا- آدرنرژیک است که فشارخون را کاهش می‌دهد، به‌علاوه مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین که فشارخون را کاهش داده و فعالیت  $TGF-\beta$  را مهار می‌کنند.

## ریخت‌شناسی

ناهنجاری‌های اسکلتی آشکارترین ویژگی سندرم مارفان می‌باشند. بیماران دارای هیكلی ترکیه‌ای و کشیده پاها، دست‌ها و انگشتانی که به‌طور غیرطبیعی دراز هستند (آراکنودا کتیلی)؛ کام با قوس بلند؛ و افزایش توانایی اکستansیون مفاصل می‌باشند. انواع مختلف شکل افتادگی‌های ستون مهره‌ها، از قبیل کیفواسکولیوز شدید، ممکن است پدیدار شوند. قفسه سینه به‌طور کلاسیک دچار از شکل افتادگی می‌باشد، که خود را یا به‌صورت پکتوس اکسکاواتوم (یعنی، جناغی که شدیداً فرو رفته است) و یا به صورت یک از شکل افتادگی سینه کبوتری نشان می‌دهد. فراوان‌ترین ویژگی تغییر چشمی، جابه‌جایی یا نیمه دررفتگی<sup>۱</sup> دوطرفه عدسی<sup>۲</sup> به علت ضعف رباط‌های آویزان‌کننده آن می‌باشد (اکتوپیا لنتیس<sup>۳</sup>). این اختلال به‌خصوص اگر دوطرفه باشد، اختصاصیت بالایی برای سندرم مارفان دارد و ما را به سمت تشخیص می‌برد. به هر حال، وخیم‌تر از همه درگیری دستگاه قلبی - عروقی است. قطعه‌قطعه شدن تارهای الاستیک موجود در لایه میانی آئورت زمینه را برای [بروز] گشادشدگی آنوریسمی و شکافته شدن<sup>۴</sup> آئورت آماده می‌سازد (فصل ۱۰). این تغییرات که نکرور مدیای کیستیک<sup>۵</sup> نامیده می‌شوند برای سندرم مارفان اختصاصی نیستند. در بیماران مبتلا به پرفشاری خون و بیماران سالمند نیز ضایعات مشابهی رخ می‌دهند. از دست رفتن حمایت لایه میانی باعث گشادشدگی حلقه دریچه آئورتی می‌شود، که این امر منجر به نارسایی آئورتی می‌شود. دریچه‌های قلبی، به ویژه دریچه میترال ممکن است بیش از حد قابل اتساع و دچار پس زدن خون شوند (سندرم دریچه شل)، که این امر باعث پرولاپس دریچه میترال و نارسایی احتقانی قلب می‌شود (فصل ۱۱). مرگ در اثر پارگی آئورت ممکن است در هر سنی رخ دهد. و شایع‌ترین علت مرگ این بیماران است. با شیوع کمتر، نارسایی قلبی رخداد پایان‌دهنده به زندگی این بیماران است.

هر چند ضایعات توصیف شده مشخصه سندرم

## خلاصه

### سندرم اهلرز دانلوس

- شش نوع سندرم اهلرز دانلوس وجود دارد که مشخصه همه آنها نقص در ساخت کلاژن سرهم‌بندی آن است. هر یک از این انواع به علت جهش خاص ایجاد می‌شوند.
- تظاهرات بالینی شامل شکنندگی و حساسیت پوست در برابر آسیب، مفاصل پرتحرک و پارگی اعضای داخلی از جمله کولون، قرنیه و شریان‌های بزرگ است. ترمیم زخم به کندی صورت می‌گیرد.

بیماری‌هایی که توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های گیرنده و یا کانال‌ها ایجاد می‌شوند

### هیپرکلسترولمی خانوادگی

هیپرکلسترولمی خانوادگی، نوعی "بیماری مربوط به گیرنده" است که در اثر جهش‌های از دست رفتن عملکرد در ژن رمزگذاری‌کننده گیرنده LDL به وجود می‌آید. این گیرنده در انتقال و متابولسیم کلسترول دخیل است. هیپرکلسترولمی خانوادگی جزو شایع‌ترین همه اختلالات مندلی است؛ فراوانی هتروزیگوت‌ها در جمعیت عمومی ۱ در ۵۰۰ است. این بیماری توسط جهشی در ژن LDLR که گیرنده مربوط به لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) را کد می‌نماید ایجاد می‌شود. حدود ۷٪ از کلسترول تام پلاسما در این شکل از لیپوپروتئین (LDL) منتقل می‌شود. همانطور که انتظار می‌رود، میزان کلسترول پلاسما از ساخت و کاتابولیسم آن تأثیر می‌پذیرد، و همانطور که بعداً بحث خواهد شد، در هر دوی این فرایندها کبد نقش اساسی ایفا می‌کند. مرور مختصری از ساخت و انتقال کلسترول در ادامه خواهد آمد.

متابولیسم طبیعی کلسترول. کلسترول ممکن است از رژیم غذایی یا از ساخت درون‌زاد مشتق شود. تری‌گلیسیریدها و کلسترول موجود در رژیم غذایی در مخاط روده که از طریق رگ‌های لنفاوی روده به درون خون زهکشی می‌شوند در شیلومیکرون‌ها<sup>۱</sup> گنجانده می‌شوند. این شیلومیکرون‌ها در مویرگ‌های ماهیچه و چربی توسط یک لیپوپروتئین لیپاز اندوتلیال هیدرولیز می‌شوند. پس از آن بقایای شیلومیکرون، که غنی از کلسترول می‌باشند، به کبد تحویل داده می‌شوند. مقداری

بافت‌های غنی از کلاژن، از قبیل پوست، رباطها و مفاصل، به فراوانی در بیشتر انواع EDS درگیر می‌شوند. از آنجایی که تارهای ناهنجار کلاژن فاقد استحکام کششی کافی هستند، مفاصل دچار افزایش قابلیت حرکت می‌باشند. این ویژگی‌ها، پیچ‌وتاب‌های عجیب و غریب، از قبیل خم‌کردن شست به سمت عقب تا حدی که به ساعد برسد، و خم‌کردن زانو به طرف جلو تا حدی که یک زاویه تقریباً قائمه ایجاد نماید، را امکان‌پذیر می‌سازند. درواقع، گمان می‌رود اکثر کسانی که به‌طور حرفه‌ای و برای سرگرمی مردم این قبیل کارها را انجام می‌دهند یکی از EDSها را دارند؛ با این حال، استعداد ابتلا به دررفتگی مفاصل یکی از توان‌هایی است که برای این مهارت پرداخت می‌شوند.

• شکنندگی پوست. پوست به طرز خارق‌العاده‌ای قابل کش‌آمدن بوده، فوق‌العاده شکننده، و در برابر ضربه آسیب‌پذیر می‌باشد. جراحات‌های جزئی نقائص بزرگی ایجاد می‌نمایند و به علت فقدان استحکام کششی طبیعی، ترمیم به طریق جراحی یا هرگونه مداخله جراحی با دشواری بسیار انجام می‌پذیرد.

• نقص ساختاری عضو یا بافت‌ها. نقص پایه‌ای که در بافت همبند وجود دارد ممکن است منجر به عوارض وخیم داخلی، شامل پارگی کولون و سرخرگ‌های بزرگ (EDS عروقی)؛ شکنندگی چشم، همراه با پارگی قرنیه و کنده‌شدن شبکیه (EDS کیفواسکولیوزی)؛ و فتق‌های دیافراگمی (EDS کلاسیک) و غیره گردد.

مبانی مولکولی EDS برای سه مورد از شایع‌ترین انواع شامل موارد زیر می‌باشد:

- ساخت ناقص کلاژن نوع III به علت جهش‌هایی در ژن COL3A1. این نوع (نوع عروقی) به‌صورت یک اختلال اتوزومی غالب به ارث رسیده و مشخصه آن ضعف بافت‌های غنی از کلاژن نوع III (مثلاً، رگ‌های خونی و جدار روده) که آنها را مستعد پارگی می‌کند می‌باشد.
- کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز. کاهش هیدروکسیلاسیون گروه‌های لیزیل موجود در انواع I و III کلاژن با اتصالات متقاطع طبیعی بین مولکول‌های کلاژن تداخل می‌نماید. همان‌گونه که می‌توان انتظار داشت، این نوع (EDS کیفواسکولیوزی)، که از یک کمبود آنزیمی ناشی می‌شود، به‌صورت یک اختلال اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد.
- ساخت ناقص کلاژن نوع V به علت جهش در COL5A1 و COL5A2 که به عنوان یک اختلال اتوزومی غالب به ارث می‌رسد و نوع کلاسیک EDS را ایجاد می‌کند.

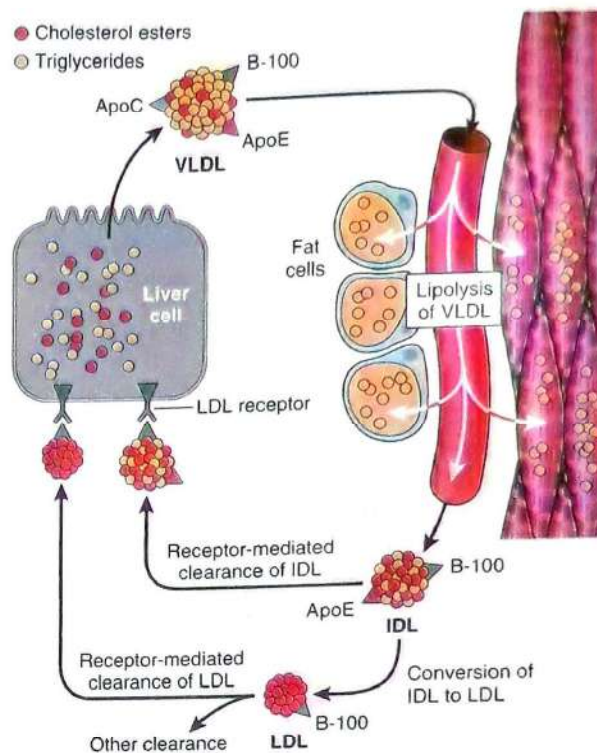
1- low-density lipoprotein 2- chylomicrons

دست‌دادن بیش از پیش تری‌گلیسریدها و آپوپروتئین E به LDL غنی از کلسترول مبدل می‌شوند. در سلول‌های کبدی، IDL بازیافت می‌شود تا VLDL تولید شود.

دوسوم از ذرات LDL حاصله از طریق مسیر گیرنده LDL و بقیه به وسیله یک گیرنده مربوط به LDL اکسید شده (گیرنده لاشه‌خوار) - که بعداً شرح داده می‌شود - متابولیزه می‌گردند. گیرنده LDL به آپوپروتئین‌های B-100 و E متصل شده و از این‌رو هم در حمل LDL و هم در حمل IDL دخالت دارد. هرچند گیرنده‌های LDL به‌طور گسترده‌ای توزیع شده‌اند، اما حدوداً ۷۵٪ از آن‌ها بر روی سلول‌های کبدی قرار دارند، از این‌رو کبد نقش فوق‌العاده مهمی در متابولیسم LDL ایفا می‌کند. گام نخست در حمل با میانجی‌گری گیرنده مستلزم اتصال به گیرنده سطح سلولی، و به دنبال آن درونی‌شدن<sup>۴</sup> از طریق آندوسیتوز می‌باشد که "حفره‌های پوشانده شده با کلاترین" نامیده می‌شوند (شکل ۷-۲). در درون سلول، وزیکول‌های آندوسیتوزی با لیزوزوم‌ها جوش خورده، و مولکول LDL به طریق آنزیمی تجزیه می‌شود، که این امر در نهایت به رهاشدن کلسترول آزاد به درون سیتوپلاسم منجر می‌گردد. برای خروج کلسترول از لیزوزوم‌ها به فعالیت دو پروتئین به نام‌های NPC1 و NPC2 (که در ادامه توضیح داده شده است) نیاز است. این کلسترول نه تنها توسط سلول جهت ساخت غشاء به کار گرفته می‌شود، بلکه همچنین از طریق یک نظام پیچیده مهار پس‌خوراندی در هومئوستاز درون‌سلولی کلسترول شرکت می‌نماید:

- این نظام از طریق مهار فعالیت آنزیم هیدروکسی ۳-متیل‌گلوتاریل (3-HMG) کوآنزیم A ردوکتاز، که آنزیم محدودکننده سرعت در این مسیر سنتتیک می‌باشد، ساخت کلسترول را سرکوب می‌کند.
- این نظام تشکیل کلسترول استرها را برای ذخیره کلسترول مازاد تحریک می‌کند.
- این نظام ساخت گیرنده‌های LDL موجود در سطح سلولی را در حد پایین تنظیم کرده، بدین ترتیب سلول‌ها را از انباشت بیش از حد کلسترول محافظت می‌کند.

حمل LDL به وسیله گیرنده‌های لاشه‌خوار، که پیشتر به آن اشاره شد، ظاهراً در سلول‌های دستگاه تک‌هسته‌ای - بیگانه‌خوار و شاید در سلول‌های دیگر رخ دهد. مونوسیت‌ها و ماکروفاژها گیرنده‌هایی برای LDL تغییر یافته از نظر شیمیایی (مثلاً، استیله



شکل ۷-۱ متابولیسم لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و نقش کبد در ساخت و کاتابولیسم آن. لیپولیز لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین (VLDL) توسط لیپوپروتئین لیپاز در مویرگ‌ها تری‌گلیسرید آزاد می‌کند. تری‌گلیسرید بعداً در سلول‌های چربی ذخیره می‌شود و به عنوان منبع انرژی سلول‌های ماهیچه اسکلتی مورد استفاده قرار می‌گیرد: IDL (لیپوپروتئین با چگالی متوسط) در خون می‌ماند و توسط کبد برداشت می‌شود.

از این کلسترول وارد حوضچه متابولیک (بعداً شرح داده می‌شود) می‌گردد، و مقداری از آن به‌صورت کلسترول آزاد یا اسیدهای صفراوی به درون مجرای صفراوی دفع می‌شود. ساخت درون‌زاد کلسترول و LDL در کبد شروع می‌شود (شکل ۷-۱). گام نخست در ساخت LDL ترشح لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL)<sup>۱</sup> که غنی از تری‌گلیسرید می‌باشد - توسط کبد به درون خون است. در مویرگ‌های بافت چربی و ماهیچه، این ذره VLDL دستخوش لیپولیز شده و به لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL)<sup>۲</sup> تبدیل می‌گردد. در مقایسه با VLDL، محتوای تری‌گلیسرید در IDL کاهش یافته و محتوای استرهای کلستریل غنی می‌شود، اما IDL دو تا از سه آپولیپوپروتئین<sup>۳</sup> مرتبط با VLDL، یعنی B-100 و E، را بر روی سطح خود حفظ می‌کند. متابولیسم بیشتر IDL در امتداد دو مسیر رخ می‌دهد: بیشتر ذره‌های IDL از طریق گیرنده LDL که در زیر شرح داده می‌شود توسط کبد برداشت می‌شوند؛ سایرین از طریق از

1- very-low-density lipoprotein  
2- intermediate-density lipoprotein  
3- apo lipoprotein  
4- internalization  
5- hydroxy-3-methylglutaryl

یا اکسیدشده) دارند. مقدار کاتابولیزه شده توسط این مسیر «گیرنده لاشه‌خوار» مستقیماً به سطح کلسترول پلاسما مربوط می‌باشد.

### روند بیماری‌زایی

در هیپرکلسترولمی خانوادگی، جهش‌های ایجاد شده در ژن گیرنده LDL حمل و کاتابولیسم درون سلولی LDL را مختل می‌سازند، که این امر به انباشت کلسترول LDL در پلاسما منجر می‌شود. به علاوه، فقدان گیرنده‌های LDL بر روی سلول‌های کبدی نیز حمل IDL را به درون کبد مختل نموده و از این رو نسبت بیشتری از IDL پلاسما به LDL تبدیل می‌شود. بدین ترتیب، مبتلایان به هیپرکلسترولمی خانوادگی، به علت اثرات ترکیبی کاهش کاتابولیسم و بیوسنتز بیش از حد، سطوح مازادی از کلسترول سرمی پیدا می‌کنند (شکل ۷-۱). در حضور چنین هیپرکلسترولمی، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان جابجایی کلسترول به سمت مونوسیت‌های درشت‌خوار و جدار عروق از طریق گیرنده لاشه‌خوار رخ می‌دهد. این حالت سبب بروز گزانتوم‌های پوستی و آترواسکلروز زودرس می‌گردد.

هیپرکلسترولمی خانوادگی یک بیماری اتوزومی غالب است. سطوح کلسترول پلاسما در هتروزیگوت‌ها ۲ تا ۳ برابر بالا می‌روند، درحالی که این افزایش در هوموزیگوت‌ها ممکن است متجاوز از ۵ برابر باشد. هرچند سطوح کلسترول در هتروزیگوت‌ها از بدو تولد بالا می‌باشند، اما این افراد تا هنگام بزرگسالی بی‌نشانه باقی می‌مانند و در آن زمان دچار ته‌نشست‌های کلسترولی (گزانتوم‌ها)<sup>۱</sup> در امتداد غلاف‌های تاندون‌ها<sup>۲</sup> و آترواسکلروز پیش‌رس که منجر به بیماری سرخرگ کرونر می‌گردد، می‌شوند. افراد هموزیگوت به گونه‌ای بسیار وخیم‌تر مبتلا شده، در کودکی دچار گزانتوم‌های پوستی می‌شوند و اغلب پیش از سن ۲۰ سالگی در اثر انفارکتوس میوکارد فوت می‌کنند.

آنالیز ژن دودمان‌بندی شده گیرنده LDL فاش ساخته است که بیش از ۹۰۰ جهش مختلف می‌توانند باعث هیپرکلسترولمی خانوادگی شوند. اینها را می‌توان در پنج دسته گروه‌بندی کرد. جهش‌های رده I، با فقدان ساخت گیرنده مرتبط می‌باشند و شایع نیستند؛ در جهش‌های رده II که شایع‌ترین گروه است، پروتئین گیرنده‌ای ساخته می‌شود، اما حمل آن از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی به علت نقص در تاخوردگی‌های پروتئینی مختل می‌باشد؛ جهش‌های رده III گیرنده‌هایی ایجاد می‌نمایند که به سطح سلولی حمل می‌شوند اما به طور طبیعی به LDL متصل نمی‌شوند؛ جهش‌های رده IV، گیرنده‌هایی ایجاد می‌نمایند که پس از اتصال به LDL نمی‌توانند وارد

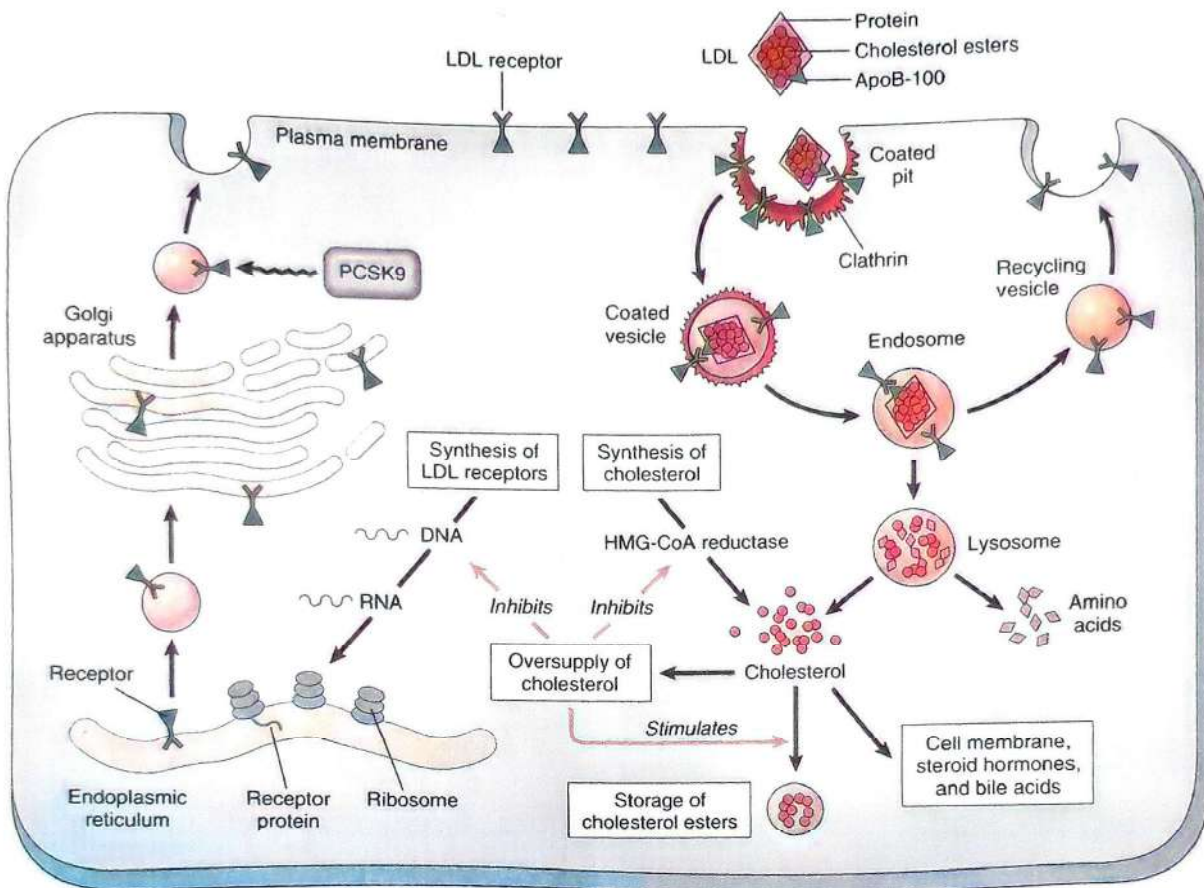
حفره‌های پوشانده شده با کلاترین شوند. جهش‌های رده V گیرنده‌هایی را کد می‌کنند که می‌توانند به LDL متصل شده و درونی شوند، ولی در داخل اندوزوم‌ها گیر می‌افتند، چون گیرنده از LDL متصل شده به آن جدا نمی‌شود.

در سال‌های اخیر، مکانیسم جدیدی از تنظیم بعد از ترجمه سطوح LDL پلاسما شناسایی شده است که در آن آنزیمی به نام PCSK9، قبل از رسیدن گیرنده LDL به سطح سلول هپاتوسیت، آن را تجزیه می‌کند. با کاهش گیرنده‌های LDL سطح سلول، برداشت LDL پلاسما کاهش یافته و منجر به هیپرکلسترولمی می‌شود. خانواده‌هایی که جهش‌های فعال‌کننده ژن PCSK9 رمزگذاری‌کننده این آنزیم در آن‌ها دیده می‌شود، بسیاری از ویژگی‌های مشابه هیپرکلسترولمی خانوادگی را دارند. کشف نقش حیاتی گیرنده‌های LDL در هومئوستاز کلسترول، به طراحی منطقی داروهای خانواده استاتین منجر شدند. این داروها که اکنون کاربرد گسترده‌ای پیدا کرده‌اند، از طریق مهار آنزیم ردوکتاز HMG-CoA و در نتیجه پیشبرد سنتز بیشتر گیرنده LDL، کلسترول پلاسما را کاهش می‌دهند (شکل ۷-۲). با این حال، تنظیم افزایشی گیرنده‌های LDL با افزایش جبرانی سطوح PCSK9 همراه است که اثرات استاتین‌ها را تبدیل می‌کند. بنابراین، داروهای آنتاگونیست عملکرد آنزیمی و PCSK9 ایجاد شده‌اند و کارآزمایی‌های بالینی بزرگی، فواید استفاده از این مهارکننده‌ها را در بیماران مبتلا به هیپر کلسترولمی مقاوم را ثابت کرده‌اند.

### خلاصه

#### هیپرکلسترولمی خانوادگی

- هیپرکلسترولمی خانوادگی یک اختلال اتوزوم غالب است که به علت جهش در ژن کدکننده گیرنده LDL ایجاد می‌شود.
- به علت انتقال مختل LDL به داخل سلول‌ها، بیماران دچار هیپرکلسترولمی می‌شوند.
- در بیماران هتروزیگوت، افزایش طرح کلسترول سرم سبب افزایش بسیار زیاد خطر آترواسکلروز و در نتیجه بیماری عروق کرونر می‌شود. بیماران هموزیگوت دچار افزایش بیشتری در کلسترول سرم می‌شوند و این امر وقوع بیماری‌های قلبی را افزایش می‌دهد. رسوب کلسترول در غلاف تاندونی سبب ایجاد گزانتوم می‌شود.



شکل ۷-۲ مسیر گیرنده LDL و تنظیم متابولیسم کلسترول. پیکان‌های زرد سه عملکرد تنظیمی کلسترول داخل سلولی را نشان می‌دهند (۱) سرکوب سنتز کلسترول توسط مهار HMG-CoA ردوکتاز (۲) تحریک ذخیره کلسترول اضافی به صورت استر و (۳) سرکوب ساختار رسپتور LDL.

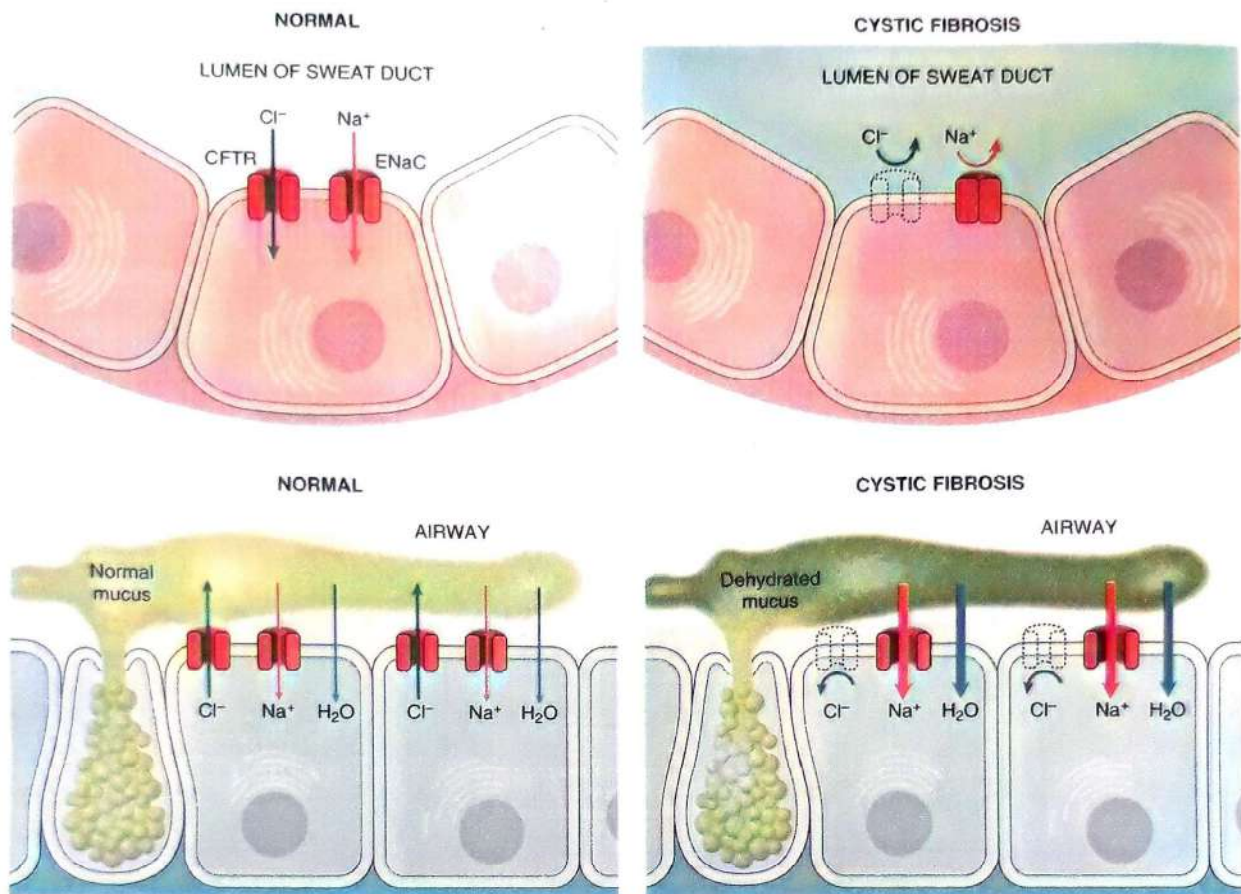
## فیبروز کیستیک

در فیبروز کیستیک اختلال گسترده در انتقال اپی تلیالی سبب ترشح غدد برون ریز و سلول‌های پوشاننده راه‌های تنفسی، گوارشی (GI) و تولید مثلی می‌شود. در واقع، وجود ترشحات موکوسی که به‌طور غیرطبیعی چسبناک بوده و راه‌های هوایی و مجاری لوزالمعدی را مسدود می‌سازند مسئول بروز دو تظاهر بالینی مهمتر از همه می‌باشد: عفونت‌های عودکننده و مزمن ریوی و نارسایی لوزالمعدی. به‌علاوه، هرچند غدد برون ریز عرق از نظر ساختاری طبیعی هستند (و در سراسر سیر این بیماری این‌گونه باقی می‌مانند)، اما وجود سطح بالایی از کلرو سدیم در عرق ناهنجاری بیوشیمیایی همیشگی و مشخص‌کننده‌ای در CF می‌باشد. همچنین بایستی به خاطر داشت که CF می‌تواند با مجموعه متغیر و گیج‌کننده‌ای از یافته‌های بالینی تظاهر پیدا کند. این تنوع فنوتیپ ناشی از جهش‌های گوناگون در ژن‌های مرتبط با CF، اثرات مختص بافت از دست رفتن عملکرد ژن CF، و اثر ژن‌های تغییردهنده بیماری می‌باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در

ایالات متحده، شایع‌ترین بیماری ژنتیکی کشنده‌ای است که جمعیت سفید پوستان را درگیر می‌کند. شیوع افراد حامله در ایالات متحده، یک در هر ۲۰ نفر در میان سفیدپوستان می‌باشد اما در میان سیاه‌پوستان، آسیایی‌ها، و اسپانیایی‌ها به طرز قابل توجهی کمتر است. CF از انتقال ساده اتوزوم مغلوب تبعیت می‌کند اما حتی حاملین هتروزیگوت نیز استعداد بیماری‌های پانکراسی را بیش از جمعیت عمومی دارند.

## روند بیماری‌زایی

نقص اولیه در CF، کاهش تولید یا اختلال عملکرد کانال پروتئینی کلر اپی تلیوم است که توسط ژن تنظیم‌کننده انتقال خلال غشایی (CFTR) کدگذاری می‌شود. جهش‌های ایجاد شده در ژن CFTR غشاء‌های اپی تلیال را در برابر یون‌های  $Cl^-$  نسبتاً نفوذناپذیر می‌سازند (شکل ۷-۳). با این حال، اثر این نقص بر کارکرد انتقالی، اختصاصی بافت می‌باشد. عملکرد اصلی پروتئین CFTR در مجاری غدد عرق بازجذب مجرای یون‌های

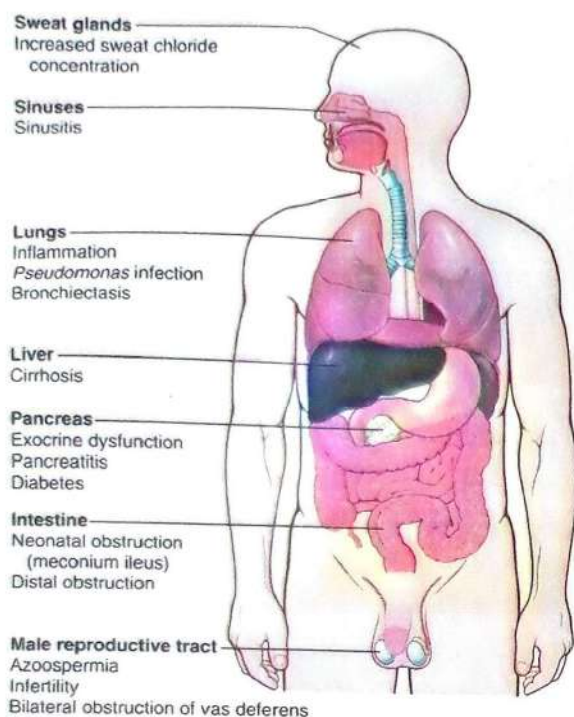


شکل ۳-۷ (بالا) در فیروز کیستیک (CF)، نقص در کانال کلری غدد عرق باعث افزایش غلظت کلر و سدیم عرق می‌شود. (پایین) بیماران با CF، کاهش ترشح کلر و افزایش بازجذب سدیم و آب در مجاری هوایی دارند که باعث کم‌آبی لایه موکوسی پوشاننده سلول‌های اپی‌تلیومی، عملکرد مختل و موکوسی - مژکی و ایجاد انسداد توسط موکوس می‌شود.

می‌رسد، بیماری‌زایی عوارض تنفسی و روده‌ای در CF حاصل یک لایه مایع ایزوتون و کم حجم می‌باشد. در ریه‌ها دهیدراتاسیون حاصله لایه موکوسی به کنش موکوسی - مژکی<sup>۱</sup> معیوب و انباشت ترشحات غلیظ و چسبناکی که گذرگاه‌های هوایی را مسدود نموده و زمینه‌ساز بروز عفونت‌های عودکننده ریوی می‌گردند، منجر می‌شود. علاوه بر کلر، CFTR ترشح یون‌های بی‌کربنات را نیز تنظیم می‌کند. در واقع، واریان‌های خاصی از CFTR، تنها با انتقال غیر طبیعی بی‌کربنات تظاهر می‌یابند، درحالی‌که انتقال یون کلر دست نخورده است. نارسایی پانکراس (که ویژگی CF کلاسیک است)، همواره در بیمارانی که جهش‌های CFTR با هدایت غیرطبیعی بی‌کربنات را حمل می‌کنند، دیده می‌شود.

کلر و افزایش بازجذب سدیم از طریق کانال‌های سدیم اپی‌تلیوم (ENaC) است. بنابراین، در مجاری غدد عرق، فقدان عملکرد CFTR سبب کاهش بازجذب کلرید سدیم و تولید عرق غلیظ (نمکی) می‌شود (شکل ۳-۷ بالا) برخلاف غدد عرق، CFTR اپی‌تلیوم دستگاه تنفسی و روده‌ای یکی از مهم‌ترین وابستگان ترشح فعال کلر از خلال مجاری است. در این مناطق، جهش CFTR سبب فقدان یا کاهش ترشح کلر به داخل مجرا می‌شود (شکل ۳-۷ پایین). جذب فعال سدیم مجرای از طریق ENaCs نیز افزایش می‌یابد و هر دو تغییر یونی، بازجذب غیرفعال آب از مجرا را افزایش داده و محتوای آب مایع سطح مفروش‌کننده سلول‌های مخاطی را کاهش می‌دهد. بنابراین، برخلاف مجاری غدد عرق، هیچ تفاوتی در محتوای نمک لایه سطحی مفروش‌کننده سلول‌های مخاطی تنفسی و گوارشی افراد طبیعی در مقایسه با بیماران مبتلا به CF وجود ندارد. در عوض به نظر

1- mucociliary



شکل ۷-۴ بافت‌های آسیب‌دیده در بیماران مبتلا به CF.

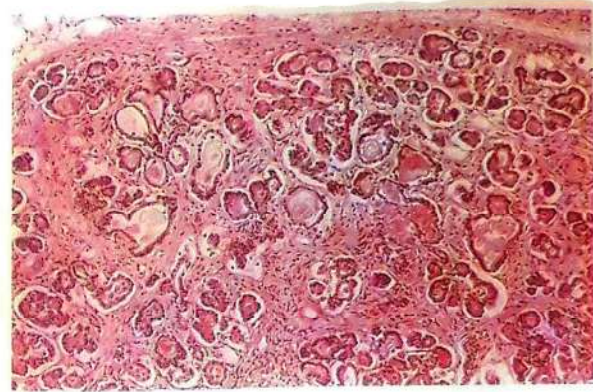
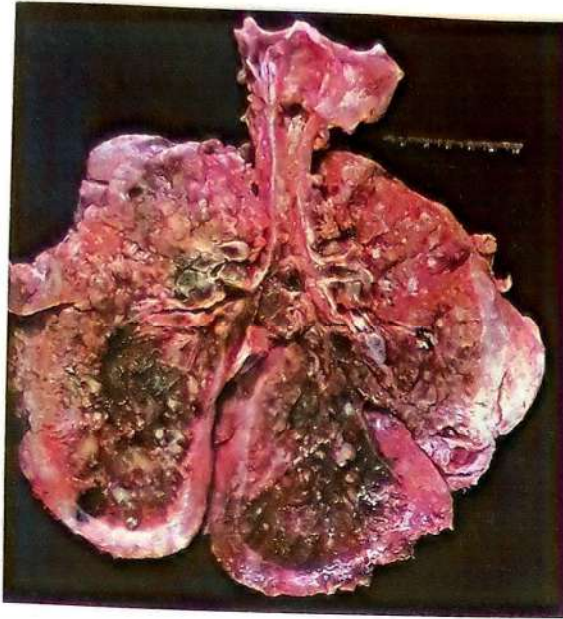
نتیجه فقدان ویتامین A و متابولاری سنگفرشی اپی‌تلیوم‌پوشاننده مجاری لوزالمعده می‌گردد؛ که این مجاری با ترشحات کنترل نشده موکوسی قبلاً نیز دچار آسیب شده‌اند. توبی‌های قطور چسبیده در روده کوچک نوزادان نیز دیده می‌شود. گاهی این توبی‌ها سبب انسداد روده می‌شوند که ایلئوس مکنونیوم نام دارد.

تغییرات ریوی جدی‌ترین عارضه این بیماری‌ها هستند (شکل ۷-۶) علت این آسیب‌ها ترشحات موکوسی چسبیده غدد زیرمخاطی درخت تنفسی و انسداد ثانویه و عفونت مسیرهای هوایی است. برونشیت‌ها غالباً با موکوس غلیظ گشاد شده‌اند و در این زمینه هیپرپلازی و هیپرتروفی سلول‌های مترشحه موکوس واضح وجود دارد. عفونت‌هایی که در این حالت اضافه می‌شوند سبب برونشیت و برونشکتازی مزمن و شدید می‌شوند. در بسیاری موارد، آبسه‌های ریوی ایجاد می‌گردند. استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلوانزا و سودومونا آئروژینوزا سه ارگانیسم شایع مسئول عفونت‌های ریوی هستند. دفعات عفونت با یک سودوموناس دیگر به نام بورخولدریا سپسیاس نیز افزایش

ژن CFTR در سال ۱۹۸۹ دودمان‌سازی شد و از آن پس بیش از ۱۸۰۰ جهش ایجادکننده بیماری شناسایی گشت. این بیماری‌ها براساس فنوتیپ بالینی یا ماهیت نقص زمینه‌ای به صورت شدید یا خفیف طبقه‌بندی می‌شوند؛ از نظر مکانیکی، این ژن‌ها ممکن است منجر به کاهش میزان CFTR عملکردی که به سطح سلول می‌رسد شده یا موجب کاهش عملکرد CFTR شوند. همانگونه که خواهیم دید، این تفاوت‌ها بر تکامل راهکارهای درمانی اثر می‌گذارند. این بیماران را می‌توان بر اساس فنوتیپ بالینی به دو دسته شدید یا خفیف تقسیم‌بندی کرد. جهش‌های «شدید» با فقدان کامل عملکرد پروتئین CFTR همراه هستند، در حالی که محصول جهش‌های «خفیف» تا حدی دارای عملکرد می‌باشد. شایع‌ترین جهش شدید ژن CFTR سبب حذف ۳ نوکلئوتید کدکننده فنیل آلانین در محل اسید آمینه ۵۰۸ ( $\Delta F508$ )، بدتاً خوردن پروتئین و از دست رفتن کامل CFTR می‌شود. جهش  $\Delta F508$  در حدود ۷۰٪ بیماران مبتلا به CF در سراسر جهان دیده می‌شود. از آنجا که CF یک بیماری اتوزومی مغلوب است، بیماران دچار جهش در هر دو آلل هستند. همانطور که بعداً گفته خواهد شد، ترکیب جهش‌های هر دو آلل کل فنوتیپ را متأثر ساخته و سبب تظاهرات مختص عضو می‌شود. اگرچه CF بهترین مثال «یک ژن، یک بیماری» است اما شواهد روزافزونی مبنی بر وجود تعدیل‌کننده‌های ژنتیکی در کنار نقش تنظیمی CFTR در مورد تکرار و شدت تظاهرات مختص عضو وجود دارد. یکی از مثال‌های تنظیم‌کننده ژنتیکی، لکتین متصل‌شونده به مانوز (MBLZ) و فاکتور رشد تغییردهنده  $\beta 1$  ( $TGF-\beta 1$ ) می‌باشد. فرض بر این است که پلی‌مورفیسم‌های این ژن‌ها بر توانایی ریه‌ها برای تحمل عفونت ناشی از میکروب‌ها کشنده اثر گذاشته (مراجعه به مباحث بعدی) و بنابراین ماهیت CF را تغییر می‌دهند.

### ریخت‌شناسی

تغییرات آناتومیک در CF «کلاسیک» بسیار متغیر می‌باشند (شکل ۷-۴). ناهنجاری‌های لوزالمعده در حدود ۹۰-۸۵٪ از بیماران CF وجود دارند. در موارد خفیف‌تر، ممکن است تنها تجمع موکوسی در مجاری کوچک به همراه اتساع غدد برون‌ریز وجود دارد. در موارد پیشرفته که مجموعاً در کودکان بزرگتر و بالغین روی می‌دهد، مجاری به طور کامل مسدود شده و سبب آتروفی غدد برون‌ریز پیش‌رونده می‌گردد (شکل ۷-۵). فقدان کامل ترشحات برون‌ریز لوزالمعده سبب اختلال در جذب چربی و در



شکل ۵-۷ تغییرات خفیف تا متوسط فیروز کیستیک در لوزالمعده. مجاری گشاد شده‌اند و به وسیله موسین اتوزینوفیلی مسدود گشته‌اند. غدد پارانشیمی آتروفی شده و با بافت فیروز جایگزین شده‌اند.

شکل ۶-۷ ریه‌های بیماری که به علت فیروز کیستیک فوت شده است. انسداد گسترده به وسیله موکوس و گشاد شدن درخت تراکتوبرونشیل واضح است. پارانشیم ریوی با ترکیبی از ترشح و پنومونی جامد شده است؛ تغییر رنگ سبز به علت عفونت سودومونایی است.

شکل ۶-۷ ریه‌های بیماری که به علت فیروز کیستیک فوت شده است. انسداد گسترده به وسیله موکوس و گشاد شدن درخت تراکتوبرونشیل واضح است. پارانشیم ریوی با ترکیبی از ترشح و پنومونی جامد شده است؛ تغییر رنگ سبز به علت عفونت سودومونایی است.

فنونتیپ لوزالمعده کافی<sup>۱</sup>). نارسایی لوزالمعده با سوءجذب پروتئین و چربی و افزایش دفع مدفوع همراه است. تظاهرات سوءجذب (از جمله مدفوع حجیم بدبو، اتساع شکمی و کاهش وزن‌گیری) در اولین سال زندگی ظاهر می‌شوند. سوءجذب چربی سبب کمبود ویتامین‌های محلول در چربی شده و به ایجاد تظاهرات کمبود ویتامین‌های A، D و K منجر می‌شود. کاهش پروتئین می‌تواند آنقدر شدید باشد که سبب خیز عمومی شود. اسهال مداوم سبب بیرون‌زدگی رکتوم در ۱۰٪ کودکان مبتلا به CF می‌شود. فنونتیپ لوزالمعده - کافی عموماً با عوارض گوارشی همراه نیست و به‌طور کلی، این افراد رشد و تکامل عالی دارند. برخلاف نارسایی برون‌ریز، نارسایی درون‌ریز (مانند دیابت) در CF شایع نیست و با افزایش بقای بیماران مبتلا به CF در اواخر دوره بیماری دیده می‌شود.

عوارض قلبی ریوی از جمله سرفه مزمن، عفونت ریوی مداوم، بیماری انسداد ریوی و قلب ریوی<sup>۲</sup> شایع‌ترین علل مرگ (تقریباً ۸۰٪ مرگ‌ومیر) در بیماران مبتلا به CF در بیمارانی هستند که در اکثر مراکز CF در ایالات متحده مراقبت پیگیرانه داشته‌اند. تا سن ۱۸ سالگی، ۸۰٪ بیماران دچار CF کلاسیک

می‌یابد. این باکتری فرصت‌طلب بسیار سرسخت است و عفونت با این ارگانیزم سبب بیماری برق‌آسا (سندرم سپاسیا) می‌گردد. درگیری کبد همان الگوی اصلی را دارد. مجاری صفراوی با موکوس مسدود شده و تکثیر مجاری و التهاب پورت رخ می‌دهد. استئاتوز کبدی یافته‌ای شایع در نمونه‌برداری‌های کبد است. با گذشت زمان، سیروز پیشرفت نموده و سبب گرهی شدن منتشر کبد می‌شود. این درگیری شدید کبد تنها در کمتر از ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. در بیش از ۹۵٪ از مردان مبتلا به CF آروسیپرمی و عقیمی ایجاد می‌شود. فقدان دوطرفه مجرای دفران یکی از تظاهرات نادر CF است، ولی در برخی از بیماران مذکر، ممکن است تنها ویژگی باشد که احتمال جهش زمینه‌ای CFTR را مطرح می‌کند.

#### سیر بالینی

تنها چند بیماری معدود در دوران کودکی از لحاظ تظاهرات بالینی مشابه CF هستند (شکل ۴-۷). تقریباً ۱۰-۵٪ موارد در زمان تولد تشخیص داده می‌شوند که آن هم به علت ایلئوس مکنونیوم می‌باشد. نارسایی لوزالمعده برون‌ریز در اغلب (۸۵-۹۰٪) بیماران مبتلا به CF رخ می‌دهد و با جهش «شدید» CFTR در هر دو آلل همراه است (مثلاً  $\Delta F508/\Delta F508$ )، در حالی که ۱۵-۱۰٪ بیماران با یک جهش «شدید» و یک جهش خفیف CFTR یا دو جهش: «خفیف» CFTR تا حدی عملکرد لوزالمعده خود را حفظ می‌کنند و نیاز به جایگزینی آنزیم ندارند

1- pancreas-sufficient

2- corpulmonale

حضور دارد؛ این داروهای خوراکی، به صورت نسبی، عملکرد حیاتی انتقال یون را به کانال ناقص برمی‌گرداند. داروی تأیید شده دیگری، دربردارنده دو دارو است: یک قوی‌کننده که قبلاً ذکر شد و داروی دیگری که انتقال پروتئین ناقص را به غشای سلولی افزایش می‌دهد. هنوز زود است که تأثیر داروهای مولکولی نوظهور بر پیش‌آگهی و بقای بیماران مشخص گردد. به صورت کلی، بهبود درمان CF، میانه امید به زندگی را به ۴۰ سال افزایش داده است و به صورت پایداری، در حال تغییر یک بیماری‌کشنده در زمان کودکی به بیماری مزمن بزرگسالان است.

### خلاصه

#### فیروز کیستیک

- CF یک بیماری اتوزومی مغلوب است که به علت جهش ژن CFTR، که کدکننده تنظیم‌کننده پروتئین خلال غشایی است رخ می‌دهد.
- نقص اصلی در انتقال یون کلر است که سبب غلظت بالای نمک عرق می‌شود و ترشحات چسبناک مجرای در راه‌های گوارشی و تنفسی ایجاد می‌کند، رخ می‌دهد.
- جهش‌های CFTR ممکن است شدید ( $\Delta F508$ ) باشد و به بیماری چند دستگاهی منجر شود و یا خفیف بوده به انتشار محدود بیماری با شدت کم منتهی شود.
- تظاهرات قلبی ریوی شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر هستند، عفونت‌های ریوی به ویژه با گونه‌های بورخولدریا سودومونا مقاوم شایع می‌باشند. برونشکتازی و نارسایی قلبی راست<sup>۱</sup> از عوارض بلندمدت هستند.
- نارسایی لوزالمعده بسیار شایع است؛ عقیمی که به علت فقدان دوطرفه مادرزادی مجرای دفران رخ می‌دهد، مشخصه CF در بزرگسالان مبتلا است.
- بیماری کبدی، از جمله سیروز به علت افزایش طول عمر در حال شایع شدن است.
- درمان‌های مولکولی که انتقال یا پایداری پروتئین CFTR جهش‌یافته را بهبود می‌بخشند در درمان بیمارانی با آلل‌های خاص سودمند است.

دچار عفونت س. آتروژنوزا و ۳/۵٪ دچار ب. سپاسمی‌گردند. با استفاده غیراختصاصی از آنتی‌بیوتیک‌ها به منظور پیشگیری از عفونت استافیلوکوک، سوش‌های مقاوم سودوموناس در بسیاری بیماران به وجود آمده‌اند. بیماری کبدی قابل ملاحظه در شرح حال طبیعی به طور دیررس وجود دارد و قبلاً این عارضه تحت‌الشعاع درگیری ریوی و پانکراسی قرار می‌گرفت اما امروزه، با افزایش امید به زندگی، بیماری کبدی نیز توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. در حقیقت، پس از عوارض قلبی-ریوی و ناشی از پیوند، بیماری کبدی سومین علت شایع مرگ در بیماران CF است. توالی‌یابی گسترده‌تر DNA نشان داده است که طیف بیماری‌هایی که در اثر جهش‌های CFTR رده زیبا به وجود می‌آیند (چه دو آللی یا در حاملین هتروزیگوت) وسیع‌تر از بیماری چندسیستمی "کلاسیکی" است که قبلاً شرح داده شد. به عنوان مثال، امروزه شناخته شده است که بعضی بیمارانی که از کودکی از دوره‌های مکرر درد شکمی و پانکراتیت رنج می‌برند (که قبلاً در دسته پانکراتیت مزمن "ایدیوپاتیک" قرار می‌گرفتند)، واریان‌هایی از CFTR دو آللی را حمل می‌کنند که با CF "کلاسیک" تفاوت دارد. بیمارانی که با پانکراتیت ایزوله یا نبود دوطرفه وازدفران تظاهر می‌یابند در دسته "CFTR-opathies" قرار می‌گیرند. به صورت مشابهی، مطالعات نشان داده‌اند که حاملین CF که در ابتدا فرض می‌شد که بی‌علامت هستند، در طول زندگی، به احتمال بیشتری به بیماری ریوی مزمن (به خصوص برونشکتازی) و پولیپ‌های سینوسی بینی مکرر دچار می‌شوند. در اغلب موارد، تشخیص CF براساس افزایش مداوم غلظت الکترولیت‌های عرق گذشته می‌شود (اغلب مادر بیماری کودک خود را به علت شور بودن وی تشخیص می‌دهد). یافته‌های بالینی شاخص (بیماری سینوسی-ریوی و تظاهرات گوارشی) یا شرح حال خانوادگی نیز تشخیص را مطرح می‌کنند. توالی‌یابی ژن CFTR نیز «استاندارد طلایی» تشخیص CF است. بنابراین در بیمارانی که یافته‌های بالینی یا شرح حال خانوادگی (یا هر دو مورد) را دارند، تشخیص مطرح شده و تجزیه ژنتیکی باید انجام شود.

در زمینه درمان عوارض حاد و مزمن CF، پیشرفت‌های مهمی رخ داده است شامل داروهای ضد میکروبی قوی‌تر، جایگزین آنزیم پانکراس، و پیوند دوطرفه ریه. دو نوع داروی مهم جدیدی که در واریان‌های خاص CFTR منجر به افزایش عملکرد پروتئین CFTR می‌شوند، به تأیید رسیده‌اند. به عنوان مثال، گروهی از داروهایی که "قوی‌کننده"<sup>۱</sup> CFTR نامیده می‌شوند، در تعداد کمی از بیماران CF (حدود ۳٪ تا ۵٪) که دچار جهش G155D هستند، استفاده می‌شود. در این واریان، CFTR با عملکرد ناقص با میزان طبیعی در غشای سلولی

1- potentiator

2- right-sided heart failure

بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در ژن‌های  
کدکننده پروتئین‌های آنزیمی

### فنیل‌کتونوری

PKU در اثر جهش‌هایی که منجر به کمبود شدید آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) می‌شود به وجود می‌آید. یک نفر در هر ۱۰,۰۰۰ تولد زنده در نژاد سفیدپوست را گرفتار می‌سازد. شایع‌ترین شکل، موسوم به فنیل‌کتونوری (PKU) کلاسیک، در افراد اسکاندیناوی تبار کاملاً شایع بوده و مشخصاً در جمعیت آمریکای‌های آفریقایی‌تبار و یهودیان نادر است.

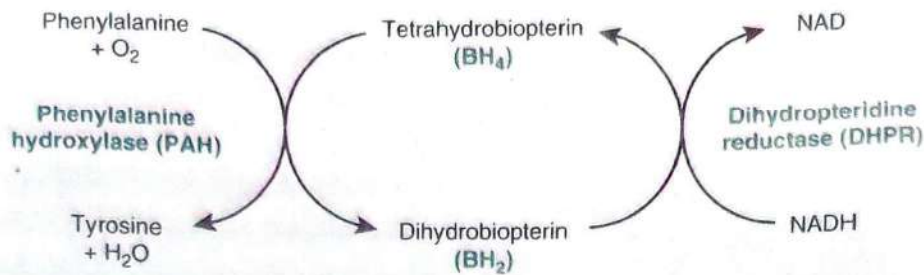
هوموزیگوت‌های مبتلا به این اختلال اتوزومی مغلوب به‌طور کلاسیک دچار فقدان شدید فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) می‌باشند، که این امر به [بروز] هیپرفنیل‌آلانیسمی و PKU منجر می‌شود. شیرخواران مبتلا در بدو تولد طبیعی بوده اما ظرف چند هفته سطح بالارونده‌ای از فنیل آلانین پلاسما پیدا می‌کنند، که به طریقی تکامل مغز را مختل می‌نماید. معمولاً تا پیش از ۶ ماهگی عقب‌ماندگی شدید ذهنی کاملاً آشکار می‌شود؛ کمتر از ۴٪ از کودکان فنیل‌کتونوریک درمان نشده مقادیر IQ بالاتر از ۶۰ دارند. حدود یک‌سوم از این کودکان هرگز قادر به راه‌رفتن نمی‌باشند، و دوسوم نمی‌توانند حرف بزنند. تشنج، سایر ناهنجاری‌های نورولوژیک، کاهش پیگمانتاسیون مو و پوست، و اگرما در کودکان درمان نشده، اغلب با عقب‌ماندگی ذهنی همراه می‌باشند. با محدودکردن دریافت فنیل آلانین در اوایل عمر می‌توان از بروز هیپرفنیل‌آلانیسمی و عقب‌ماندگی ذهنی حاصله جلوگیری نمود. از این‌رو، تعداد زیادی از روش‌های غربالگری، به‌طور معمول جهت ردیابی PKU در دوره زمانی بلافاصله پس از تولد، انجام می‌شوند.

بسیاری از زنان مبتلا به PKU که از لحاظ بالینی سالم هستند و در اوایل عمر با رژیم غذایی درمان شده‌اند به‌سن تولید مثل می‌رسند. بیشتر آنها هیپرفنیل‌آلانیسمی چشمگیری دارند چرا که درمان با رژیم غذایی پس از رسیدن به بزرگسالی قطع می‌شود (بین ۷۵-۹۰٪). کودکانی که از چنین زنانی متولد می‌شوند از نظر ذهنی عقب‌مانده و میکروسفال بوده و ۱۵٪ بیماری قلبی مادرزادی دارند، حتی اگر خود این شیرخواران هتروزیگوت باشند. این سندرم، موسوم به PKU مادرزادی، از اثرات تراتوژنیک فنیل آلانین و یا متابولیت‌های آن که از جفت گذشته و بر اعضای خاص جنینی در حال تکامل اثر می‌گذارد ناشی می‌شود. وجود و شدت آنومالی‌های جنینی به‌طور مستقیم با سطح فنیل آلانین مادری ارتباط دارد. از این‌رو واجب است که محدودیت فنیل آلانین تغذیه‌ای قبل از بارداری آغاز شود و در طول دوره بارداری ادامه یابد.

ناهنجاری بیوشیمیایی موجود در PKU ناتوانی در تبدیل فنیل آلانین به تیروزین می‌باشد. در کودکان طبیعی، کمتر از ۵۰٪ از دریافت غذایی فنیل آلانین برای ساخت پروتئین لازم است. بقیه توسط نظام فنیل آلانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌گردد (شکل ۷-۷). هنگامی که متابولیسم فنیل آلانین به علت فقدان فنیل آلانین هیدروکسیلاز دچار وقفه می‌شود، مسیرهای فرعی شانت وارد معرکه شده و چندین ماده بینابینی به بار می‌آورند که به مقادیر زیاد در ادرار و در عرق دفع می‌شوند. این مواد یک بوی قوی موش یا ماندگی به شیرخواران مبتلا می‌دهند. گمان می‌رود که مازاد فنیل آلانین یا متابولیت‌های آن در ایجاد آسیب مغزی در PKU مؤثر می‌باشند. فقدان همزمان تیروزین (شکل ۷-۷)، یک پیش‌ساز ملانین، مسؤول رنگ روشن مو و پوست می‌باشد.

در سطح مولکولی، تقریباً ۵۰۰ آلل جهش‌یافته از ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز شناسایی شده‌اند، که تنها برخی از آنها باعث کمبود شدید در این آنزیم می‌شوند. شیرخواران با جهش‌هایی که منجر به فقدان عملکرد فنیل آلانین هیدروکسیلاز می‌شود خصوصیات کلاسیک PKU را نشان می‌دهند، در حالی که آنها که فعالیت باقی مانده دارند با بیماری خفیف‌تر نشان داده می‌شوند یا بی‌علامت هستند که به آن هیپرفنیل‌آلانیسمی خوش‌خیم گفته می‌شود. به دلیل آلل‌های متعدد مسبب بیماری در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز، تشخیص مولکولی امکان‌پذیر نیست و اندازه‌گیری سطوح سرمی فنیل آلانین برای افتراق هیپرفنیل‌آلانیسمی خوش‌خیم از PKU ضروری می‌باشد. معمولاً این سطوح در PKU ۵ برابر (یا بیشتر) بالاتر از سطوح طبیعی است. زمانی که یک تشخیص مولکولی داده شود، جهش خاصی که سبب PKU شده قابل ردیابی است. با این اطلاعات، آزمون ناقل بودن اعضای در معرض خطر خانواده قابل اجرا است. امروزه درمان جایگزینی آنزیم به عنوان روشی برای کاهش سطوح فنیل آلانین در حال گردش در بیماران مبتلا به PKU کلاسیک مطرح است. آنزیم جایگزینی که فنیل آلانین آمونیاک لیا (یا PAL) نامیده می‌شود، فنیل آلانین اضافی را به آمونیاک و سایر متابولیت‌های غیر رسمی تبدیل می‌کند.

از آنجا که ۹۸٪ موارد PKU وابسته به جهش در PAH هستند، تقریباً ۲٪ از ناهنجاری در ساخت و یا بازیافت کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین (شکل ۷-۷) ناشی می‌شوند. شناسایی این اشکال متفاوت PKU از نظر بالینی حائز اهمیت است، زیرا آنها را نمی‌توان با محدودکردن فنیل آلانین در رژیم غذایی درمان



شکل ۷-۷ نظام فنیل آلانین هیدروکسیلاز.

آنزیم گالاکتوز-۱-فسفات اوریدیل ترانسفراز (GALT) مورد نیاز است. فقدان این آنزیم در نتیجه جهش‌های هموزیگوس در ژن کدکننده GALT مسؤول [بروز] گالاکتوزمی است. در نتیجه این فقدان ترانسفراز، گالاکتوز -۱- فسفات و سایر متابولیت‌ها، شامل گالاکتیتول<sup>۳</sup>، در بسیاری از بافت‌ها، شامل کبد، طحال، عدسی چشم، کلیه و قشر مغز، انباشته می‌گردند.

کبد، چشم‌ها و مغز سنگینی این آسیب را بر دوش می‌کشند. هیپاتومگالی که زود پدیدار می‌شود عمدتاً به علت تغییر چرب کبد می‌باشد، اما با گذشت زمان تشکیل گسترده جوشگاه که شباهت نزدیکی به سیروز ناشی از سوءمصرف الکل دارد ممکن است متعاقباً بر آن افزوده شود (فصل ۱۶). کدورت عدسی (کاتاراکت) ایجاد می‌شود. این امر احتمالاً بدان علت است که عدسی، همچنان که گالاکتیتول (که توسط مسیرهای متابولیک جایگزین تولید می‌شود) انباشته شده و تونیسیته آن را افزایش می‌دهد، آب جذب کرده و متورم می‌گردد. تغییرات غیراختصاصی، شامل ازدست‌رفتن سلول‌های عصبی، گلیوز<sup>۴</sup>، و خیز، در دستگاه عصبی مرکزی پدیدار می‌شوند. هنوز هیچ‌گونه درک روشنی از مکانیسم آزار رساندن به کبد و مغز وجود ندارد.

این شیرخواران تقریباً از همان بدو تولد رشد نمی‌کنند. استفراغ و اسهال ظرف چند روز پس از [شروع] خوردن شیر پدیدار می‌شوند. زردی و هیپاتومگالی معمولاً طی هفته اول عمر آشکار می‌شوند. انباشت گالاکتوز و گالاکتوز -۱- فسفات در کلیه، نقل و انتقال اسید آمینه را مختل می‌کند، که این امر به آمینواسیدوری<sup>۵</sup> منجر می‌شود. افزایش فراوانی سپتی‌سمی برق‌آسای ناشی از اشریشیاکولی وجود دارد. تشخیص گالاکتوزمی با کاهش قندهای موجود در ادرار به جز گلوکز مورد ظن قرار

نمود، بلکه به مکمل‌هایی مانند تتراهیدروبیوپترین، پیش‌سازهای انتقال‌دهنده‌های عصبی خاص، و فولیک اسید نیز نیاز دارند.

## خلاصه

### فنیل‌کتونوری

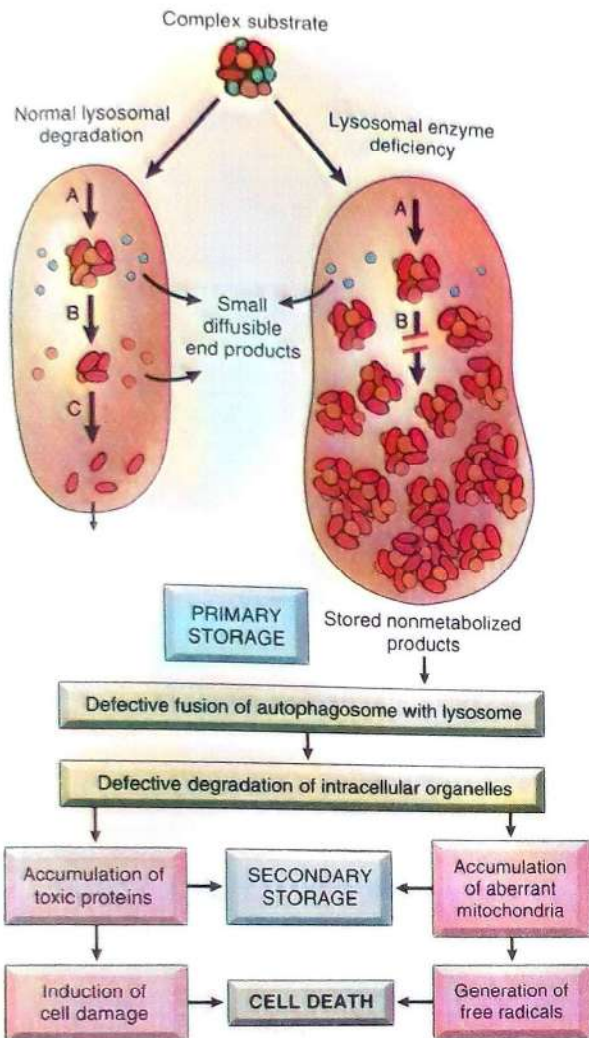
- فنیل‌کتونوری یک اختلال وراثتی اتوزوم مغلوب است که به علت فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز و در نتیجه ناتوانی در متابولیزه کردن فنیل آلانین ایجاد می‌شود.
- تظاهرات بالینی PKU درمان نشده شامل عقب‌ماندگی ذهنی شدید، تشنج و کاهش پیگمانتاسیون پوستی است که با محدود کردن دریافت فنیل آلانین رژیم غذایی قابل پیشگیری است.
- بیماران مؤنث مبتلا به PKU که درمان رژیمی را قطع می‌کنند، نوزادانی عقب‌مانده با نقایص نورولوژیک و ناهنجاری به دنیا می‌آورند که علت آن عبور فرآورده‌های فنیل آلانین از جفت است.

### گالاکتوزمی<sup>۱</sup>

گالاکتوزمی یک اختلال اتوزومی مغلوب متابولیسم گالاکتوز است که در اثر جهش در ژن رمزگذاری‌کننده آنزیم گالاکتوز-۱-فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) رخ می‌دهد و با شیوع یک نفر در هر ۶۰,۰۰۰ نفر تولد زنده دیده می‌شود. در حالت طبیعی لاکتوز، کربوهیدرات اصلی شیر پستانداران، در پرزهای ریز<sup>۲</sup> روده توسط لاکتاز به گلوکز و گالاکتوز شکسته می‌شود. سپس گالاکتوز طی چند مرحله به گلوکز تبدیل می‌شود، که در یکی از این مراحل

1- galactosemia  
3- galactitol  
5- aminoaciduria

2- microvilli  
4- gliosis



شکل ۸-۷ نمودار ترسیمی نشان‌دهنده بیماری‌زایی بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی. در مثال نشان داده شده، یک سوبسترای پیچیده در حالت طبیعی توسط یک رشته آنزیم‌های لیزوزومی (A, B, C) به فرآورده‌های نهایی محلول تجزیه می‌شود. اگر کمبود یا سوء کارکرد یکی از این آنزیم‌ها وجود داشته باشد (مثلاً، B)، کاتابولیسم ناقص بوده و مواد بینایی نامحلول در لیزوزوم‌ها انباشته می‌شوند. علاوه بر ذخیره اولیه، در اثر اتوفازی ناقص، ذخیره ثانویه و اثرات سمی ایجاد می‌شود.

تداخل پیدا می‌کنند. از آنجا که عملکرد لیزوزومی برای اتوفازی نیز ضروری است، اتوفازی مختل منجر به ذخیره ثانویه سوبستراهای اتوفازیک (مانند پروتئین‌های پلی‌یوپی‌کوئینه و میتوکندری‌های کهنه و فرسوده) می‌شوند. نبود این مکانیسم کنترل کیفیت، منجر به تجمع میتوکندری با عملکرد مختل می‌شود که می‌تواند منجر به تولید رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز شود.

1- lysosomal storage diseases

می‌گیرد، ولی آزمون‌هایی که به‌طور مستقیم کاهش ترانسفراز را در لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز شناسایی می‌کنند قابل اعتمادترند. تشخیص به وسیله روش‌های تعیین فعالیت GALT در سلول‌های کشت شده مایع آمنیوتیک با تعیین سطوح گالاکتیتول در Supernatant مایع آمنیوتیکی امکان‌پذیر است. با حذف زودرس گالاکتوز از رژیم غذایی دست‌کم در ۲ سال اول عمر، می‌توان از [بروز] بسیاری از تغییرات بالینی و ریخت‌شناختی جلوگیری نمود. کنترلی که بلافاصله بعد از تولد ایجاد می‌شود از کاتارکت و آسیب کبدی جلوگیری می‌کند و تکامل تقریباً طبیعی را امکان‌پذیر می‌سازد. هرچند هم اکنون ثابت شده است که حتی با محدودیت‌های تغذیه‌ای بیماران با سن بالاتر به‌طور شایع دچار اختلالات گفتار و نارسایی گناد (به ویژه نارسایی زودرس تخمدان) و به‌طور کمتر شایع شریاط آتاکسیک می‌شوند.

## خلاصه

### گالاکتوزمی

- گالاکتوزمی به علت فقدان ارثی گالاکتوز ۱- فسفات اوریدیل ترانسفراز ایجاد می‌شود که به تجمع گالاکتوز ۱- فسفات و فرآورده‌های آن در بافت می‌انجامد.
- تظاهرات بالینی شامل زردی، آسیب کبدی، کاتارکت، آسیب عصبی، استفراغ و اسهال و سپسیس اشریشیا کولی است. محدودیت گالاکتوز رژیم غذایی از این عوارض جلوگیری می‌کند.

### بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی<sup>۱</sup>

لیزوزوم‌ها، که دستگاه گوارشی سلول هستند، حاوی انواع آنزیم‌های هیدرولیتیک می‌باشند که در تجزیه سوبستراهای پیچیده، از قبیل اسفنگولیپیدها و موکوپلی‌ساکاریدها، و تبدیل آنها به فرآورده‌های نهایی محلول دخالت دارند. این مولکول‌های بزرگ ممکن است از تخریب و جایگزینی اندامک‌های درون سلولی که از طریق اتوفازی وارد لیزوزوم‌ها می‌گردند مشتق شده یا اینکه ممکن است از طریق فاگوسیتوز از بیرون از سلول‌ها کسب شده باشند. در فقدان ارثی یک آنزیم لیزوزومی، کاتابولیسم سوبسترای آن ناقص باقی می‌ماند، که این امر به انباشت متابولیت‌های نامحلول نسبتاً تجزیه‌شده در درون لیزوزوم‌ها منجر می‌شود (شکل ۸-۷). این فرایند، ذخیره اولیه نامیده می‌شود. لیزوزوم‌های پر شده از ماکرومولکول‌های هضم نشده، به اندازه کافی بزرگ و متعدد می‌شوند که با عملکردهای طبیعی سلول

اکثر این بیماری‌ها بسیار نادر بوده، و شرح مفصل آنها را بهتر است به متن‌ها و گزارش‌های تخصصی منتقل کنیم. تنها تعداد کمی از بیماری‌های شایع‌تر در اینجا مدنظر قرار داده می‌شوند.

بیماری تی - ساکس<sup>۱</sup> (گانگلیوزیدوز GM2<sup>۲</sup>): کمبود زیرواحد بتای هگزوز آمینیداز<sup>۳</sup>

مشخصه گانگلیوزیدوزها انباشت گانگلیوزیدها، عمدتاً در مغز، در نتیجه کمبود یک آنزیم کاتابولیک لیزوزومی است که این گلیکولیپیدها را تجزیه می‌کند. برحسب گانگلیوزید درگیر، این اختلالات را به مقوله‌های GM1 و GM2 رده‌بندی می‌کنند. مشخصه بیماری تی - ساکس، که با اختلاف زیاد شایع‌ترین همه گانگلیوزیدوزها است، بروز جهش و در نتیجه کمبود زیرواحد  $\beta$  آنزیم هگزوز آمینیداز A می‌باشد، آنزیمی که برای تجزیه GM2 ضروری است. بیش از ۱۰۰ جهش شناسایی شده‌اند؛ اکثر این جهش‌ها بر چین خوردن پروتئین‌ها و یا جابجایی داخل سلولی آنها تأثیر می‌گذارند. بیماری تی - ساکس، همانند سایر لیپیدوزها، بیش از همه در میان یهودیان اشکنازی (Ashkenazi) شایع است، که در میان آنها فراوانی حاملین هتروزیگوت ۱ در ۳۰ برآورد می‌شود. برآورد سطح هگزوز آمینیداز در سرم و یا آنالیز DNA می‌توان هتروزیگوت‌ها را به گونه‌ای قابل اعتماد ردیابی نمود.

در نبود هگزوز آمینیداز A، گانگلیوزید GM2 در بسیاری از بافت‌ها (مانند قلب، کبد، طحال، سیستم عصبی) تجمع می‌یابند، اما دخالت نورون‌ها در سیستم‌های عصبی اتونوم و مرکزی و شبکه، تصویر بالینی غالب را تشکیل می‌دهد. ذخیره GM2 در درون نورون‌ها، استوانه‌های آکسونی اعصاب، و سلول‌های گلیال موجود در سراسر دستگاه عصبی مرکزی رخ می‌دهد. سلول‌های مبتلا متورم، و گاهی کف‌آلوده به نظر می‌رسند (شکل ۹A-۷). بررسی با میکروسکوپ الکترونی وجود یک آرایش فضایی پیچ‌خورده را در درون لیزوزمها برملا می‌سازد که لایه‌های غشاء را به صورت پوست پیازی شکل می‌دهند (شکل ۹B-۷). این تغییرات آناتومیک در سراسر دستگاه عصبی مرکزی (شامل نخاع)، اعصاب محیطی و دستگاه عصبی خودمختار یافت می‌شوند. معمولاً شبکه نیز درگیر می‌شود که در آن رنگ‌پریدگی‌ای که توسط سلول‌های گانگلیونی در محیط شبکه ایجاد می‌شود، یک لکه متمایز "قرمز آلبالویی" در ماکولای مرکزی کمتر تحت تأثیر قرار گرفته ایجاد می‌کند.

تقریباً ۶۰ بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی شناسایی شده‌اند، که هر یک در نتیجه فقدان عملکردی یک آنزیم لیزوزومی خاص یا پروتئین‌هایی که در عملکرد آنها نقش دارند رخ می‌دهند. بیماری‌های متعدد ذخیره‌ای لیزوزومی را می‌توان براساس ماهیت بیوشیمیایی سوبستراهای مربوطه و متابولیت‌های انباشته شده به مقوله‌هایی کلی تقسیم نمود ولی یک تقسیم‌بندی عالی‌تر نیز بر پایه نقص مولکولی زمینه‌ای وجود دارد (جدول ۳-۷). در هر گروه چندین فقره وجود دارند که هر یک از آنها از کمبود یک آنزیم خاص ناشی می‌شوند.

با این که شیوع ترکیبی اختلالات ذخیره لیزوزومی (LSDها) در حدود یک در هر ۵۰۰۰ تولد زنده است، اختلال عملکرد لیزوزومی ممکن است در اتیولوژی بیماری‌های شایع دیگری نیز دخیل باشد. به عنوان مثال، عامل خطر ژنتیکی مهمی برای ابتلا به بیماری پارکینسون، حالت حاملی بیماری گوشه است و تقریباً تمام بیماران مبتلا به گوشه، دچار پارکینسون می‌شوند. نیمین پیک C، بیماری LSD دیگری است که منجر به افزایش خطر ابتلا به آلزایمر می‌شود. این ارتباطات از چند عملکردی لیزوزوم ناشی می‌شوند. به عنوان مثال، لیزوزوم نقش مهمی در (۱) اتوفاژی (ناشی از انتقال با اتوفاگوزوم)؛ (۲) ایمنی (با انتقال فاگوزوم)؛ و (۳) ترمیم غشا (با انتقال به غشای پلاسمایی) ایفا می‌کند.

LSDها معمولاً کشنده هستند و مبتلایان، اختلالات نورولوژیک شدیدی دارند که از کودکی شروع می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که LSDهای نورودژنراتیو متعددی، منجر به اختلال تنظیم سیستم ایمنی نیز می‌شوند. به عنوان مثال، سرکوب ایمنی در بیماری گوشه و موکوپلی ساکاریدوز VII دیده می‌شود، در حالی که در نیمین پیک نوع C1، افزایش فعالیت سیستم ایمنی مشاهده می‌شود. اساس مکانیکی ارتباط با تغییرات ایمونولوژیک در دست بررسی است.

علی‌رغم این پیچیدگی، تظاهرات اختصاصی در اغلب بیماری‌های این گروه شایع و مشترک است:

- انتقال اتوزومی مغلوب
- درگیری غالب در شیر خواران و کودکان کم‌سن
- ذخیره واسطه‌های نامحلول در دستگاه فاگوسیتی
- تک‌هسته‌ای که منجر به بزرگی کبد و طحال می‌گردد
- درگیری شایع CNS با آسیب عصبی همراه
- اختلال عملکرد سلولی که نه تنها به علت ذخیره مواد هضم شده بلکه به علت آبشار وقایع ثانویه از جمله فعالیت ماکروفاژها و آزادشدن سیتوکین‌ها ایجاد می‌شود.

1- Tay-sachs disease

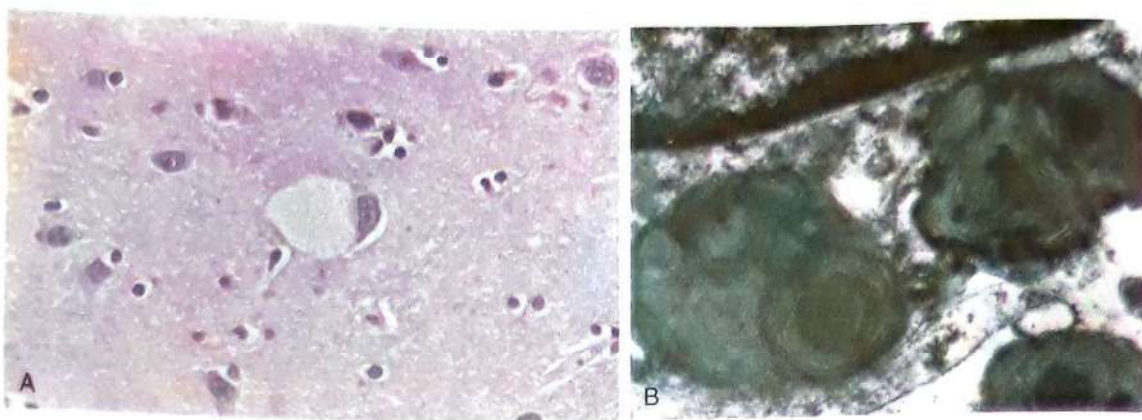
2- GM2 gangliosidosis

3- Tay-sachs disease

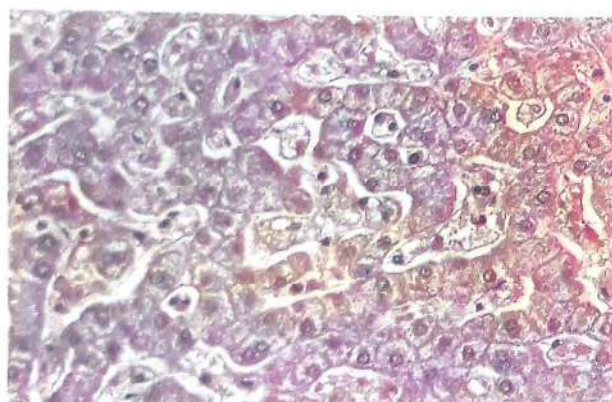
بیماری	نقص آنزیمی	متابولیت‌های تجمعی عمده
گلیکوژنوز، بیماری پومپه نوع ۲	$\alpha$ -۱,۴-گلوکوزیداز (لیزوزومال گلوکوزیداز)	گلیکوژن
اسفنگولیپیدوزها		
GM1 گانگلیوزیدوز	GM1 گانگلیوزید $\beta$ -گالاکتوزیداز	GM1 گانگلیوزید، الیگوساکاریدهای حاوی گالاکتوز
نوع ۱، شیرخوارگی، عمومی		
نوع ۲، جوانی		
GM2 گانگلیوزیدوز		
بیماری تای - ساکس	هگزوز آمینیداز، زیرگروه $\alpha$	GM2 گانگلیوزید
بیماری ساندهوف	هگزوز آمینیداز، زیرگروه $\beta$	GM2 گانگلیوزید - گلوبوزید
GM2 گانگلیوزیدوز واریان $A\beta$	پروتئین فعال‌کننده گانگلیوزید	GM2 گانگلیوزید
سولفاتیدوزها		
لکودیستروفي متاکرومیک	آریل سولفاتاز A	سولفاتید
نقص چند سولفاتاز	آریل سولفاتاز A, B, C؛ استروئید سولفاتاز؛ ایدورونات سولفاتاز؛ هپاران N- سولفاتاز	سولفاتید، استروئید سولفات، هپاران سولفات، درماتان سولفات
بیماری کرب	گالاکتوزیل سرامیداز	گالاکتوسربروزید
بیماری فابری	$\alpha$ - گالاکتوزیداز A	سرامید تری‌هگزوسید
بیماری گوشه	گلوکوسربروزیداز	گلوکوسربروزید
بیماری نیمین پیک: نوع A و B	اسفنگومیالیناز	اسفنگومیالین
موکوپلی ساکاریدوزها (MPSها)		
MPSI H (هوربر)	$\alpha$ -L- ایدورونیداز	درماتان سولفات، هپاران سولفات
MPSII (هانتز)	I- ایدورونوسولفات سولفاتاز	
موکولیپیدوزها (MLها)		
بیماری سلول I-II (ML) و پلی‌دیستروفي سودو-هورلر	نقص آنزیم‌های فسفریله‌کننده ضروری برای تشکیل نشانگر تشخیص مانوز -۶- فسفات؛ اسید هیدرولازهایی که نشانگر تشخیص را ندارند نمی‌توانند به سمت لیزوزوم‌ها هدف‌گذاری شوند اما به خارج سلول ترشح می‌شوند	موکوپلی ساکارید، گلیکولیپید
سایر بیماری‌های کربوهیدرات‌های پیچیده		
فوکوزیدوز	$\alpha$ - فوکوزیداز	اسفنگولیپیدهای حاوی فوکوز و بخش‌های گلیکوپروتئینی
مانوزیدوز	$\alpha$ - مانوزیداز	الیگوساکاریدهای حاوی مانوز
آسپارتیل گلیکوزامینوری	آسپارتیل گلیکوزامین آمید هیدروژناز	آسپارتیل -۲- دتوکسی -۲- استامیدو - گلیکوزیل آمین
سایر بیماری‌های ذخیره لیزوزوم		
بیماری ولمن	اسید لیپاز	استرهای کلسترول، تری‌گلیسریدها
نقص اسید فسفات	لیزوزومال اسید فسفاتاز	استرهای فسفات

نخورده<sup>۱</sup> می‌گردد (فصل ۲) اگر چنین پروتئین‌های بد تاخوردی توسط چاپرون‌ها به ثبات نرسند، سبب تجزیه

اساس آسیب مولکولی عصبی به طور کامل شناخته نشده است. از آنجا که در بسیاری موارد، پروتئین جهش یافته به طور نامناسبی تا خورده است، سبب القای پاسخ «پروتئین چین



شکل ۹-۷ سلول‌های گانگلیونی در بیماری تی - ساکس. (A) زیر میکروسکوپ نوری، یک نورون بزرگ دارای واکوئل‌های لیپیدی واضح مشاهده می‌شود. (B) بیماری تی - ساکس. قسمتی از یک نورون در زیر میکروسکوپ الکترونی، لیزوزوم‌های واضحی را نشان می‌دهد که دارای شکل بیخ‌خورده‌ای درست زیر بخشی از هسته هستند.



شکل ۱۰-۷ بیماری نیمن پیک در کبد. سلول‌های کبدی و کوپفر نمای مه‌آلود و واکوئل دارند که به علت رسوب چربی است.

تجمع می‌یابد. ماکروفاژها از قطرات یا ذرات این لیپید پیچیده پر شده و از این امر یک حالت واکوئلی ظریف یا کف‌آلودگی به سیتوپلاسم می‌بخشد (شکل ۱۰-۷). مطالعات میکروسکوپ الکترونی ثابت کرده است که واکوئل‌ها لیزوزوم‌های ثانویه را می‌بلعند. این لیزوزوم‌ها اغلب حاوی اجسام سیتوپلاسمی غشایی یادآور اشکال میلینی لایه‌لایه و متحدالمرکز هستند که گاهی اجسام "گورخری"<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند. به علت بالا بودن محتوای سلول‌های بیگانه‌خوار، اندام‌هایی که شدیدتر از همه مبتلا می‌شوند عبارتند از طحال، کبد، مغز استخوان، گره‌های لنفی، و ریه‌ها. بزرگی طحال ممکن است چشمگیر باشد. به علاوه، تمام دستگاه عصبی مرکزی، شامل نخاع و عقده‌ها<sup>۳</sup>، در این فرایند مصیبت‌بار

پروتئازومی شده و منجر به تجمع واسطه‌ها و سوبستراهای سمی در نورون‌ها می‌شود. این یافته‌ها محرک کارآزمایی‌های بالینی درمان مولکولی چاپرون برای بعضی واریان‌های با شروع دیررس تای - ساکس و سایر بیماری‌های منتخب ذخیره‌ای لیزوزوم بوده‌اند. این درمان‌ها شامل استفاده از چاپرون‌های صنعتی می‌باشد که می‌تواند از سد خونی - مغزی عبور کرده و به پروتئین جهش یافته منتقل شوند، و خم شدن صحیح آن را امکان‌پذیر سازند. به این ترتیب آنزیم عملکردی کافی حفظ شده و اثرات خطای ذاتی را پوشش می‌دهد.

در اشکال شایع و حاد بیماری تی - ساکس، نوزاد در هنگام تولد سالم است اما در سن ۳-۶ ماهگی ضعف حرکتی آغاز می‌شود و به دنبال عقب‌ماندگی ذهنی، کوری، و اختلالات شدید کارکرد نورولوژیک که منجر به مرگ حتمی ظرف ۲ یا ۳ سال می‌گردند، ظاهر می‌گردند.

#### بیماری نیمن - پیک<sup>۱</sup> انواع A و B

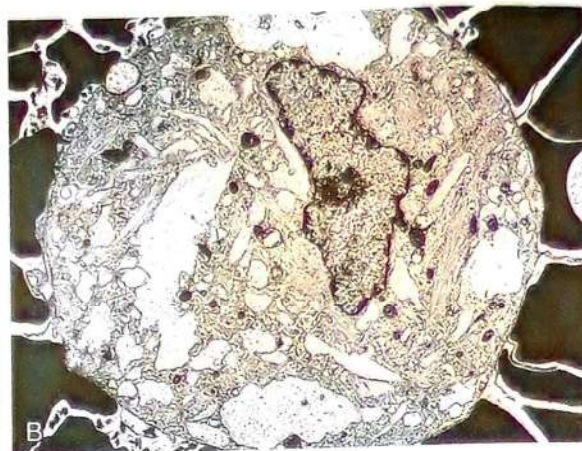
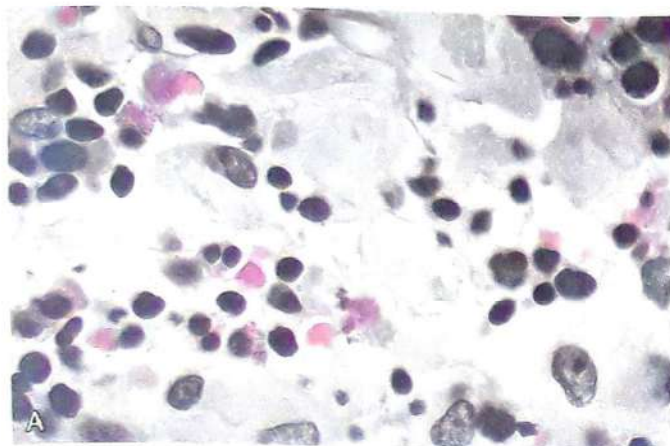
این دو دسته مرتبط با یکدیگر با کمبود اولیه اسید اسفنگومیلیناز و در نتیجه تجمع اسفنگومیلین مشخص می‌شوند. همانند بیماری تای ساکس، بیماری نیمن پیک نوع A و B در یهودی‌های اشکنازی شایع است. ژن اسید اسفنگومیلیناز مربوط به کروموزوم 11p15.4 است و یکی از ژن‌های نقش‌پذیری است که در اثر خاموش شدن فراژنتیکی ژن پدری (که در ادامه بحث خواهد شد)، به صورت ترجیحی از کروموزوم مادری بیان می‌شود.

در نوع A، کمبود شدید اسفنگومیلیناز وجود دارد و تبدیل اسفنگومیلین به سرامید و فسفوریل‌کولین مختل شده است. اسفنگومیلین اضافی در همه سلول‌های فاگوسیتیک و نورون‌ها

1- Niemann-Pick disease

2- zebra bodies

3- ganglia



شکل ۷-۱۱ بیماری گوشه با درگیری مغز استخوان. A. سلول‌های گوشه با سیتوپلاسم گرانولر حاوی چربی فراوان. B. نمای میکروسکوپ الکترونی سلول‌های گوشه حاوی لیزوزوم‌های کشیده.

می‌باشد: شایع‌ترین شکل آن در کودکی دیده می‌شود و با آتاکسی، فلج نگاه عمودی فوق هسته‌ای، دیستوفی، اختلال تکلم و پسرقت سایکوموتور همراه است.

#### بیماری گوشه<sup>۳</sup>

این بیماری در نتیجه جهش در ژن کدکننده گلوکوسربروزیداز ایجاد می‌شود. این جهش، منجر به تجمع گلوکوسربروزید (واسطه‌ای در متابولیسم گلیکوپید)، در سلول‌های فاگوسیتیک تک هسته‌ای می‌شود. سه نوع اتوزومی مغلوب از بیماری گوشه وجود دارند که از جهش‌های آللی مجزایی حاصل می‌شوند. آنچه در هر سه آنها مشترک است کمبود متغیر فعالیت یک گلوکوسربروزیداز است که در حالت طبیعی گروه گلوکز را از سرامید جدا می‌کند. در حالت طبیعی گلیکولیپیدهای مشتق از تخریب سلول‌های خونی سالخورده، به ویژه اریتروسیت‌ها، طی مراحل پست سرهم توسط سلول‌های بیگانه‌خوار بدن به ویژه در کبد، طحال و مغز استخوان تجزیه می‌شوند. در بیماری گوشه، این تجزیه در سطح گلوکوسربروزیدها که در ماکروفاژها تجمع می‌یابند متوقف می‌شود. این بیگانه‌خوارها (سلول‌های گوشه) گاه تا حد  $100\mu m$  بزرگ شده (به علت انباشت لیزوزوم‌های متسع) و یک ظاهر سیتوپلاسمی پاتوگنومونیک پیدا می‌کنند که به صورت «دستمال کاغذی چروک‌شده» توصیف می‌شود (شکل ۷-۱۱). اکنون مشخص شده است که بیماری گوشه تنها حاصل ذخیره مواد نیست بلکه به علت فعال شدن ماکروفاژها نیز می‌باشد. سطح بالای سیتوئین‌های مترشحه توسط ماکروفاژها از جمله

و بی‌چون و چرا گرفتار می‌شود. نورون‌های مبتلا به علت ذخیره لیپیدها بزرگ و واکوئله می‌باشند. این نوع خود را در شیرخوارگی با بزرگی شدید احشا و وخامت شدید نورولوژیک نشان می‌دهد. مرگ معمولاً ظرف ۳ سال نخست عمر رخ می‌دهد. در مقایسه، بیماران مبتلا به واریان نوع B، که در اثر اسفنگومیلیناز جهش‌یافته با فعالیت کم باقی مانده به وجود می‌آید، ارگانومگالی دارند اما تظاهرات نورولوژیک در این بیماری دیده نمی‌شود. می‌توان از برآورد فعالیت اسفنگومیلیناز در لکوسیت‌ها یا فیبروبلاست‌های کشت‌شده برای تشخیص موارد مشکوک، و نیز برای ردیابی حاملین استفاده نمود. تشخیص پیش از تولد از طریق بررسی‌های آنزیمی یا آنالیز کاوشگر<sup>۲</sup> DNA امکان‌پذیر می‌باشد.

#### بیماری نیمین - پیک نوع C

با اینکه سابقاً تصور می‌شد که این نوع بیماری وابسته به انواع A و B است اما اکنون مشخص شده است که سطوح بیوشیمیایی و مولکولی نوع C (NPC) از سایر انواع متفاوت و خود بیماری نیز شایع‌تر از مجموع شیوع نوع A و B می‌باشد. جهش در دو ژن مرتبط NPC1 و NPC2 سبب این بیماری می‌شود و جهش NPC1 مسئول اکثر موارد بیماری می‌باشد. برخلاف اغلب دیگر بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی، NPC به علت نقص اولیه در انتقال چربی است. سلول‌های آسیب‌دیده کلسترول را نیز همانند گانگلیوزید GM1 و GM2 ذخیره می‌کنند، هم NPC1 و هم NPC2 در انتقال کلسترول آزاد از لیزوزوم‌ها به سیتوپلاسم دخیلند. مرحله دقیق بیوشیمیایی متأثر سازنده ژن NPC1 هنوز کاملاً مشخص نشده است. NPC از لحاظ بالینی ناهمگن

1- massive visceromegaly 2- probe  
3- Gaucher disease

کبد و طحال، بهبود شمارش سلول‌های خونی، و بهبود عملکرد اسکلتی می‌شود. سایر درمان‌های نوظهور عبارت است از ژن‌درمانی از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خونسازی که در بردارنده آنزیم تصحیح شده می‌باشند.

### موکوپلی ساکاریدوز<sup>۱</sup>

مشخصه موکوپلی ساکاریدوزها (MPSها) تجزیه ناقص (و بنابراین ذخیره مازاد) موکوپلی ساکاریدها در بافت‌های مختلف است. به‌خاطر بیاورید که موکوپلی ساکاریدها قسمتی از ماده زمینه‌ای را تشکیل داده و در بافت‌های همبند توسط فیبروبلاست‌ها ساخته می‌شوند. بیشتر این موکوپلی ساکارید به درون ماده زمینه‌ای ترشح می‌شوند، اما بخش معینی از آن در درون لیزوزوم‌ها تجزیه می‌شود. چندین آنزیم در این مسیر کاتابولیک دخالت دارند؛ فقدان این آنزیم‌ها است که به انباشت موکوپلی ساکاریدها در درون لیزوزوم‌ها منجر می‌شود. چندین نوع بالینی از MPS، که از حیث تعداد از MPS I تا MPS VII رده‌بندی می‌شوند، شرح داده شده‌اند، که هر یک از آنها از کمبود یک آنزیم خاص ناشی می‌شود. موکوپلی ساکاریدهایی که در درون بافت‌ها انباشته می‌شوند شامل درمانات سولفات<sup>۲</sup>، هپاران سولفات<sup>۳</sup>، کراتان سولفات<sup>۴</sup> و (در برخی موارد) کندروایتین سولفات<sup>۵</sup> می‌باشند.

هپاتواسپلنومگالی، بدشکلی‌های اسکلتی، ضایعات درجه‌های قلبی، رسوبات زیر لایه آندوتلیال به خصوص در شریان‌های کرونری و ضایعات مغزی مسائل شایعی هستند که در تمام انواع MPS وجود دارند. در بسیاری از سندرم‌هایی که بیشتر طول می‌کشند ضایعات زیر لایه آندوتلیال در عروق کرونر باعث ایسکمی میوکارد می‌شوند، بنابراین انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی از علل مهم مرگ هستند. اکثر آنها با زخمی اجزاء چهره، تیرگی قرینه، خشکی مفاصل و عقب‌ماندگی ذهنی مرتبط می‌باشند. دفع ادراری موکوپلی ساکاریدهای انباشته شده اغلب افزایش می‌یابد. همه این اختلالات، به جز یکی، به‌صورت بیماری‌های اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند؛ مورد استثنا، سندرم هانت<sup>۶</sup>، یک بیماری وابسته به X مغلوب است. از این ۷ نوع شناخته شده، تنها دو سندرم که به خوبی توصیف شده‌اند به‌طور مختصر در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند.

موکوپلی ساکاریدوز نوع I که به نام سندرم هرلر<sup>۷</sup> شناخته می‌شود به علت نقصان  $\alpha$ -L-ایدورونیداز ایجاد می‌شود. امید زندگانی کودکان مبتلا به سندرم هرلر ۱۰-۶ سال است و مرگ

اینترلوکین‌ها (IL-1، IL-6) و عامل نکروز تومور (TNF) در بافت‌های آسیب‌دیده دیده می‌شود.

نوع ۱، که نوع مزمن غیرنورونوپاتیک نیز نامیده می‌شود، مسؤول ۹۹٪ از موارد بیماری گوشه می‌باشد. بیماری با درگیری بالینی یا رادیوگرافیک استخوان استئوپنی، ضایعات لیتهیک متمرکز و استئونکروز) در ۷۰-۱۰۰٪ موارد مشخص می‌شود. از دیگر مشخصه‌های آن هپاتواسپلنومگالی و فقدان درگیری دستگاه عصبی مرکزی است. طحال اغلب به‌طور وسیعی بزرگ می‌شود به‌طوری که تمام شکم را پر می‌کند. سلول‌های گوشه در طحال، کبد، گره‌های لنفی و مغز استخوان یافت می‌شوند. جایگزینی مغز استخوان و خوردگی قشری ممکن است باعث ضایعات اسکلتی قابل رؤیت با پرتونگاری، و نیز کاهش عناصر شکل‌گرفته خونی شوند. تصور می‌شود که تغییرات استخوانی به علت سیتوکین‌های ماکروفاژی باشد که در بالا به آن‌ها اشاره شد. نوع I در یهودیان اشکنازی شایع است و برخلاف سایر انواع با طول عمر طولانی سازگار است. نوع II و III با علایم و نشانه‌های عصبی مشخص می‌شوند. در نوع II، علایم در دوران شیرخوارگی ظاهر می‌شوند (نوع اختلال عصبی حاد شیرخواران) و شدیدترند، در حالی که در نوع III علایم دیرتر پدیدار می‌شوند و خفیف‌تر هستند (نوع اختلال عصبی مزمن). اگرچه کبد و طحال نیز درگیر می‌شوند، در تظاهرات بالینی غالب نوع II و III، اختلالات عصبی شامل تشنج و زوال مغزی پیشرونده شایع‌تر هستند. همانگونه که قبلاً ذکر شد، جهش‌های ژن گلوکوسربروزید، عامل خطر بسیار مهمی برای بیماری پارکینسون است. بیماران مبتلا به گوشه در مقایسه با جمعیت شاهد، با احتمال ۲۰ برابر بیشتر به بیماری پارکینسون مبتلا می‌شوند و ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به پارکینسون، جهش‌هایی در ژن رمزگذاری‌کننده گلوکوسربروزید از دارند. ارتباط متقابلی بین سطح این آنزیم و آلفا سیتوکلتین وجود دارد. آلفاسیتوکلتین در بیماری‌زایی پارکینسون دخیل است (فصل ۲۴). سطح گلوکوسربروزید در لکوسیت‌ها یا فیبروبلاست‌های کشت شده، در تشخیص و شناسایی حاملین هتروزایگوت مفید است. تست DNA نیز در جمعیت‌های خاصی در دسترس است. در حال حاضر، دو دارو برای بیماری گوشه نوع I به تصویب رسیده‌اند. اولی، جایگزینی آنزیم از طریق انفوزیون گلوکوسربروزید از نو ترکیب به صورت مادام‌العمر است. دیگری که به درمان کاهش سوستر<sup>۸</sup> موسوم است، معرف خوراکی مهارکننده آنزیم گلوکوزیل سرامید سنتاز می‌باشد. این درمان منجر به کاهش سطوح سیستمیک گلوکوسربروزید (سوبسترای آنزیم ناقص در بیماری گوشه) می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی تأیید کرده‌اند که درمان کاهش سوستر منجر به کاهش اندازه

1- mucopolysaccharidoses

2- dermatan sulfate

3- dermatan sulfate

4- keratan sulfate

5- dermatan sulfate

6- Hunter syndrome

7- Hurler syndrome

اغلب به علت عوارض قلبی اتفاق می‌افتد. در این بیماری انباشت درماتان سولفات و هیپاران سولفات در سلول‌های دستگاه تک‌هسته‌ای - بیگانه‌خوار، در فیبروبلاست‌ها، و در درون آندوتلیوم و سلول‌های ماهیچه صاف جدار رگ‌ها، دیده می‌شود. سلول‌های مبتلا متورم بوده و سیتوپلاسم شفاف‌تری دارند، که این امر از انباشت موادی در درون لیزوزوم‌های محتقن واکوئله ناشی می‌شود که از نظر رنگ آمیزی اسید پریودیگ - شیف (PAS) مثبت می‌باشند. آنکلوژیون‌های لیزوزومی در نورون‌ها نیز یافت می‌شوند، که این امر مسئول [بروز] عقب‌ماندگی ذهنی است.

MPS نوع II یا سندرم هانتز، از نظر روش توارث (وابسته به X)، فقدان تیرگی قرنیه، و سیر بالینی اغلب خفیف‌تری دارد. همانند سندرم هرلر، موکوپلی ساکاریدهای انباشته شده در سندرم هانتز هیپاران سولفات و درماتان سولفات هستند، اما این امر از کمبود L- $\alpha$  ایدورونات سولفاتاز<sup>1</sup> ناشی می‌شود. علیرغم تفاوت در کمبود آنزیمی، انباشت دقیقاً همان سوبستراها رخ می‌دهد چرا که تجزیه هیپاران سولفات و درماتان سولفات هم مستلزم وجود L- $\alpha$  ایدورونیداز است و هم مستلزم وجود سولفاتاز؛ اگر هر یک از آنها مفقود باشد، تجزیه بیشتر دچار وقفه می‌گردد. این بیماری از طریق اندازه‌گیری سطح آنزیم در لکوسیت‌ها تشخیص داده می‌شود. به صورت معمول، به علت تعداد بالای جهش‌های آل، تشخیص با DNA انجام نمی‌شود.

## خلاصه

### بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

- بیماری تی ساکس به علت ناتوانی در متابولیزه کردن گانگلیوزیدهای GM2 به علت فقدان زیر واحد  $\beta$  هگزوز آمینیداز لیزوزومی رخ می‌دهد. گانگلیوزید GM2 در CNS تجمع یافته و سبب عقب‌ماندگی ذهنی شدید، کوری، ضعف حرکتی و مرگ در سن ۲-۳ سالگی می‌شود.
- بیماری نیمین - پیک نوع A و B به علت نقصان اسفنگومیلیناز رخ می‌دهد. در نوع A که شدیدتر است، تجمع اسفنگومیلین در دستگاه عصبی سبب آسیب عصبی می‌گردد. چربی همچنین در فاگوسیت‌های کبد، طحال، مغز استخوان و غدد لنفاوی ذخیره شده و سبب بزرگی آنها می‌شود. در نوع B آسیب عصبی دیده نمی‌شود.
- بیماری نیمین - پیک نوع C به علت نقص انتقال کلسترول و در نتیجه تجمع کلسترول و گانگلیوزید در

- دستگاه عصبی رخ می‌دهد. کودکان مبتلا دچار آتاکسی، اختلال تکلم و بسرفت سایکوموتور هستند.
- بیماری گوشه به علت فقدان آنزیم لیزوزومی گلوکوسربروزیداز و تجمع گلوکوسربروزید در سلول‌های فاگوسیتی تک‌هسته‌ای رخ می‌دهد. در شایع‌ترین نوع یعنی نوع I، فاگوسیت‌های درگیر بزرگ شده (سلول‌های گوشه) در کبد، طحال و مغز استخوان تجمع یافته و سبب بزرگی کبد و طحال و خوردگی استخوانی می‌گردند. انواع II و III درگیری‌های عصبی متغیری دارند.
- موکوپلی ساکاریدوزها حاصل تجمع موکوپلی ساکاریدها در بسیاری بافت‌ها از جمله کبد، طحال، قلب، عروق خونی، مغز، قرنیه و مفاصل هستند. بیماران درگیر دچار ظاهر خشن صورت هستند. در سندرم هرلر کدورت قرنیه، رسوبات کرومیری و دریچه‌ای و مرگ در دوران کودکی وجود دارد. سندرم هانتز سیر بالینی خفیف‌تری دارد.

### بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (گلیکوژنوزها)

- کمبود ارثی هر یک از آنزیم‌های دخیل در ساخت یا تجزیه گلیکوژن می‌تواند منجر به انباشت بیش از حد گلیکوژن یا شکل ناهنجاری از گلیکوژن در بافت‌های مختلف شود. نوع گلیکوژن ذخیره شده، محل درون سلولی آن، و توزیع بافتی سلول‌های مبتلا، بر حسب کمبود خاص آنزیمی متغیر می‌باشند. صرف‌نظر از بافت یا سلول‌های مبتلا، گلیکوژن در بیشتر موارد در سیتوپلاسم، یا گاهی در درون هسته، ذخیره می‌شود. یک نوع، بیماری پومپه<sup>۲</sup>، شکلی از بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی است، چرا که محل آنزیم مفقود در لیزوزوم‌ها است. همان‌گونه که در سندرم‌های «آنزیم مفقود» شایع است، اکثر گلیکوژنوزها به صورت بیماری‌های اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند.
- حدود یک دو جین شکل از گلیکوژنوزها براساس کمبودهای خاص آنزیمی شرح داده شده‌اند. براساس فیزیوپاتولوژی می‌توان آنها را در سه دسته گروه‌بندی کرد (جدول ۴-۷):
- نوع کبدی. کبد حاوی چندین آنزیم است که گلیکوژن را جهت ذخیره می‌سازند و همچنین آن را به گلوکز آزاد می‌شکنند. از این‌رو، کمبود آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم گلیکوژن با دو اثر بالینی عمده مرتبط است:

1- L-iduronate sulfatase

2- pompe disease

جدول ۷-۴ زیرگروه‌های اصلی گلیکوژنوزها

مقوله بالینی - آسیب‌شناسی	نوع خاص	کمبود آنزیمی	تغییرات ریخت‌شناسی	ویژگی‌های بالینی
نوع کبدی	کبدی - کلیوی (بیماران فون ژیرگه، نوع I)	گلوکز -۶ فسفاتاز	بزرگی کبد: انباشت‌های درون سیتوپلاسمی گلیکوژن و مقادیر اندکی لیپید؛ گلیکوژن درون هسته‌ای بزرگی کلیه‌ها: انباشت‌های درون سیتوپلاسمی گلیکوژن در سلول‌های اپی‌تلیال لوله‌های قشری	در بیماران درمان نشده، عدم رشد، کندی رشد، بزرگی کبد و کلیه‌ها. هیپوگلیسمی به علت عدم بسیج شدن گلوکز، که اغلب به بروز تشنج منجر می‌شود. هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی ناشی از اختلال در متابولیسم گلوکز؛ بسیاری از بیماران دچار نقرس و گزانتوم‌های پوستی می‌شوند. تمایل به خونریزی به علت اختلال کارکرد پلاکتی. در صورت درمان (تأمین یک منبع مداوم گلوکز)، اکثر بیماران زنده می‌مانند و به عوارض درازمدت دچار می‌شوند (مثل آدنوم‌های کبدی).
نوع میوپاتیک	سندرم مک‌آردل (نوع V)	فسفریلاز ماهیچه‌ای	تنها ماهیچه اسکلتی: انباشت‌های گلیکوژن در موقعیت زیر سارکولمی غالب هستند.	کرامپ‌های دردناک مرتبط با ورزش سخت. میوگلوبینوری در ۵۰٪ از موارد رخ می‌دهد. شروع در بزرگسالی (< ۲۰ سالگی). ورزش ماهیچه‌ای سطح لاکتات را در خون سیاهرگی بالا نمی‌برد. با طول عمر طبیعی سازگار است.
انواع متفرقه	گلیکوژنوز فراگیر (بیماری پومپه، نوع II)	گلوکزیداز لیزوزومی (اسید مالتاز)	بزرگی خفیف کبد: یادکردن لیزوزوم‌ها در اثر انباشت گلیکوژن که الگوی توری شکل سیتوپلاسمی ایجاد می‌نماید. بزرگی قلب: گلیکوژن در درون اسکلتی سارکوپلاسم و نیز متصل به غشاء ماهیچه اسکلتی: مشابه قلب («بزرگی قلب» را ببینید)	بزرگی شدید قلب، هیپوتونی ماهیچه‌ای، و نارسایی قلبی - تنفسی ظرف ۲ سال. یک شکل خفیف‌تر بزرگسالان که تنها درگیری ماهیچه اسکلتی دارد خود را با میوپاتی مزمن نشان می‌دهد.

می‌دهند. هنگامی که آنزیم‌های دخیل در گلیکولیز دچار کمبود می‌باشند، ذخیره گلیکوژن در ماهیچه‌ها رخ می‌دهد، و یک ضعف ماهیچه‌ای مرتبط با آن به علت اختلال در تولید انرژی وجود دارد. معمولاً، اشکال میوپاتیک بیماری‌های ذخیره گلیکوژن با گرفتگی عضلانی<sup>۲</sup> به دنبال ورزش، میوگلوبینوری و ناتوانی ورزش در القاء افزایش در سطوح لاکتات خون، به علت [وجود] وقفه‌ای در گلیکولیز،

بزرگی کبد به علت ذخیره گلیکوژن و هیپوگلیسمی به علت نارسایی در تولید گلوکز (شکل ۷-۱۲). بیماری فون ژیرگه<sup>۱</sup> (گلیکوژنوز نوع I)، که از فقدان گلوکز -۶ فسفاتاز ناشی می‌شود، مهمترین نمونه شکل کبدی گلیکوژنوزها می‌باشد (جدول ۷-۴).

اشکال میوپاتیک. در ماهیچه مخطط، گلیکوژن یک منبع مهم انرژی است. بنابراین، عجیب نیست که اکثر انواع بیماری‌های ذخیره گلیکوژن ماهیچه را تحت تأثیر قرار

1- von Gierke disease

2- cramp

## خلاصه

### بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن

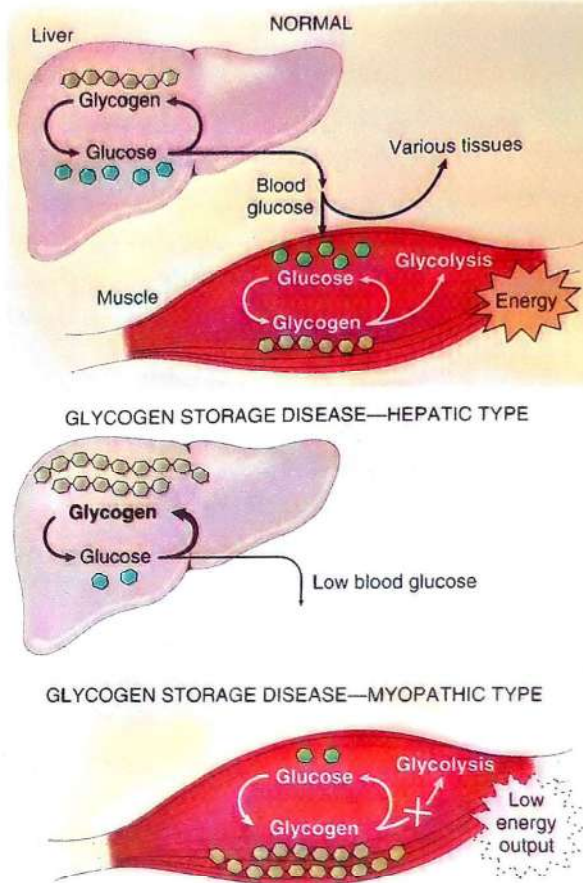
- کمبود ارثی آنزیم‌های دخیل در متابولیسم گلیکوژن سبب تجمع اشکال طبیعی یا غیرطبیعی گلیکوژن به ویژه در کبد یا عضلات یا تمامی بافت‌های بدن می‌گردد.
- در شکل کبدی بیماری (بیماری فون زیرکه) سلول‌های کبد به علت کمبود گلوکز -۶- فسفاتاز، گلیکوژن را ذخیره می‌کنند.
- اشکال میوپاتیک متعددی از جمله بیماری مک‌آردل وجود دارد که کمبود فسفریلاز عضلانی سبب ذخیره شدن در عضلات اسکلتی و گرفتگی عضلانی پس از ورزش می‌شود.
- در بیماری پومپه فقدان اسید مالتاز لیزوزومی وجود دارد و همه اعضا به ویژه قلب درگیر می‌شوند.

### بیماری‌های ایجاد شده توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های تنظیم‌کننده رشد سلولی

همان‌گونه که در فصل ۶ به تفصیل بیان شد، دو رده از ژن‌ها، یعنی پروتئین‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور، رشد و تمایز طبیعی سلولی را تنظیم می‌کنند. جهش‌هایی که این ژن‌ها را، به خصوص در سلول‌های سوماتیک، مبتلا می‌کنند در بیماری‌زایی تومورها دخیل می‌باشند. با این حال، در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از همه سرطان‌ها، جهش‌های مبتلاکننده برخی ژن‌های سرکوبگر تومور در همه سلول‌های بدن، و همچنین سلول‌های زایا، وجود دارند، و از این رو، می‌توانند به فرزندان منتقل شوند. این ژن‌های جهش‌یافته فرزندان را مستعد ابتلا به تومورهای ارثی می‌سازند، موضوعی که با تفصیل بیشتر در فصل ۶ مورد بحث قرار گرفته است. مثال‌های مهمی از نئوپلاسم‌های خانوادگی در کودکان در ادامه این فصل بحث خواهد شد.

### اختلالات پیچیده چندژنی

اختلالات پیچیده چند ژنی که اختلالات چندعاملی<sup>۱</sup> و یا پلی ژنیک نامیده می‌شوند به علت تعامل بین واریان‌های<sup>۲</sup> متفاوت ژن و



شکل ۷-۱۲ (بالا) طرح ساده‌شده‌ای از متابولیسم طبیعی گلیکوژن در کبد و ماهیچه‌های اسکلتی. (وسط) اثرات یک کمبود ارثی آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم گلیکوژن. (پایین) پیامدهای یک کمبود ژنتیکی در آنزیم‌هایی که گلیکوژن را در ماهیچه‌های اسکلتی متابولیزه می‌کنند.

مشخص می‌شوند. بیماری مک‌آردل<sup>۱</sup> (گلیکوژنوز نوع ۷)، که از کمبود فسفریلاز ماهیچه‌ای ناشی می‌شود، نمونه اصلی گلیکوژنوزهای میوپاتیک است.

- گلیکوژنوز نوع II (بیماری پومپه) توسط کمبود یک اسید مالتاز لیزوزومی ایجاد شده و از این رو با ته‌نشینی گلیکوژن در عملاً همه اندامها مرتبط می‌باشد، اما کاردیومگالی از همه بارزتر است. اکثر افراد مبتلا تا ۲ سال بعد از شروع نارسایی قلبی - تنفسی می‌میرند. درمان با آنزیمی که (در بدن) وجود ندارد (گلوکوزیداز) روند آسیب عضله قلب را معکوس می‌کند و مقداری بر طول عمر می‌افزاید.

1- McArdle disease

2- multifactorial

3- variant

## اختلالات سیتوژنتیک

ناهنجاری‌های کروموزومی بسیار فراوان‌تر از آن چیزی که عموماً تصور می‌شود هستند. برآورد می‌شود که تقریباً یک شیرخوار از هر ۲۰۰ شیرخوار تازه متولد شده دارای شکلی از ناهنجاری کروموزومی می‌باشد. این عدد در جنین‌هایی که تا موعد [زایمان] زنده نمی‌مانند بسیار بالاتر است. برآورد می‌شود که در ۵۰٪ از سقط‌های خودبه‌خودی سه‌ماهه نخست، جنین یک ناهنجاری کروموزومی دارد. اختلالات سیتوژنتیکی ممکن است از [بروز] تغییراتی در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها ناشی شوند و ممکن است اتوزوم‌ها یا کروموزوم‌های جنسی را درگیر نمایند.

پیش از آن که بحث ناهنجاری‌های کروموزومی را در پیش بگیریم، باید به خاطر بیاورید که تعیین کاریوتیپ<sup>۱</sup> ابزار اساسی متخصص سیتوژنتیک می‌باشد. کاریوتیپ بازنمایی عکس‌برداری شده یک گسترش رنگ‌آمیزی شده از مرحله متافاز است، که در آن کروموزوم‌ها به ترتیب نزولی از نظر طول چیده شده‌اند. فنون مختلفی برای رنگ‌آمیزی کروموزوم‌ها ایجاد شده‌اند. با شیوه رنگ‌آمیزی گیمسا<sup>۴</sup> (نواربندی G) که به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد، هر دسته کروموزوم دارای الگوی مشخص از مناطق متناوب نوارهای روشن و تیره با پهنای متغیر می‌باشد (شکل ۱۳-۷). استفاده از شیوه‌های نواربندی می‌تواند هر کروموزوم را شناسایی کند و محل ناهنجاری‌های ساختاری (که آن قدر بزرگ هستند که می‌توانند در الگوی نواربندی‌ها تغییر ایجاد کنند) را دقیقاً مشخص کند (که بعداً شرح داده می‌شوند).

## ناهنجاری‌های عددی

در آدمی، شمار کروموزومی طبیعی ۴۶ است (یعنی،  $2n=46$ ). هرگونه مضرب صحیحی از این عدد هاپلوئید ( $n$ ) «اوپلوئید»<sup>۶</sup> نامیده می‌شود. اعداد کروموزومی از قبیل  $3n$  و  $4n$  «پلی‌پلوئید»<sup>۷</sup> خوانده می‌شوند. پلی‌پلوئیدی عموماً به یک سقط خودبه‌خودی منجر می‌شود. هر عددی که مضرب صحیحی از  $n$  نباشد «آنپلوئید»<sup>۸</sup> نامیده می‌شود. علت اصلی آنپلوئیدی عدم تفکیک<sup>۹</sup> یک جفت همولوگ<sup>۱۰</sup> از کروموزوم‌ها در نخستین تقسیم میوزی و یا جدا نشدن کروماتیدهای خواهری از یکدیگر در طی دومین تقسیم میوزی است. مورد اخیر همچنین ممکن است در خلال تقسیم سلول‌های پیکره‌ای رخ دهد، که این امر به تولید دو

عوامل محیطی ایجاد می‌شوند. یک وارپان ژنتیکی که حداقل دو آلل دارد و در حداقل ۱٪ جمعیت اتفاق می‌افتد پلی‌مورفیسم<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. براساس فرضیه "یک بیماری شایع وارپان شایع" اختلالات پیچیده ژنی زمانی اتفاق می‌افتند که پلی‌مورفیسم‌های متعدد که هر کدام اثر و نفوذ کمی دارند همزمان با هم به ارث برسند. دو واقعیت مهم دیگر با مطالعات اخیر درباره اختلالات پیچیده شایع مثل دیابت نوع I روشن شده است:

- از آن‌جا که اختلالات پیچیده از وراثت تجمعی چندین پلی‌مورفیسم ناشی می‌شود، پلی‌مورفیسم‌های متفاوت اهمیت متفاوتی دارند. برای مثال از ۲۰ تا ۳۰ ژن دخیل در دیابت نوع I، ۶ یا ۷ ژن مهم‌ترند و چند آلل HLA با بیشتر از ۵۰٪ از ریسک مرتبط هستند (فصل ۲۰).
- بعضی پلی‌مورفیسم‌ها در بیماری‌های متعددی از یک نوع واحد شایع هستند در صورتی که بقیه مختص یک بیماری‌اند. این مسئله در مطالعه بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی روشن شده است (فصل ۵).
- بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری در نواحی غیر رمزگذاری‌کننده قرار دارند احتمالاً برتنظیم فراژنتیک بیان ژن تأثیرگذارند.

بسیاری از جنبه‌های فنوتیپی طبیعی مثل رنگ مو، رنگ چشم، رنگ پوست، قد و هوش به وسیله وراثت چند ژنی کنترل می‌شوند. این خصایص (که با نام جایگاه خصایص کمی<sup>۲</sup> (QTLs) نیز نامیده می‌شوند)، تغییرات پیوسته‌ای بین گروه‌های جمعیتی و در درون گروه‌ها دارند. در هر صورت تأثیرات محیطی بیان صفات پیچیده را به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌دهند. برای مثال دیابت شیرین نوع II بسیاری از خصوصیات یک اختلال چند ژنی پیچیده را داراست. از نظر بالینی به خوبی شناخته شده که افراد تحت‌تأثیر این ژن اصولاً تظاهرات بالینی این بیماری را بعد از چاق شدن بروز می‌دهند. بنابراین، چاقی به همراه دیگر تأثیرات محیطی صفت ژنتیکی دیابتی را پدیدار می‌کند. اختصاص دادن یک بیماری به این روش وراثت باید با احتیاط صورت بگیرد. این ارتباط به بسیاری عوامل وابسته است ولی در درجه اول به ابتلای فامیلی و رد کردن روش‌های انتقال مندلی و کروموزومی بستگی دارد. شدت متفاوت یک بیماری به صورت یک طیف اختلاف پیچیده چند ژنی را پیشنهاد می‌دهد ولی همانطور که قبلاً اشاره شد، بیان متغیر و کاهش نفوذ یک ژن جهش‌یافته می‌تواند عامل این پدیده باشد. به خاطر این مشکلات، گاهی افتراق بین اختلالات مندلی و چند عاملی دشوار است.

1- polymorphism

2- quantitative trait loci

3- karyotyping

4- giemsa

5- G-banding

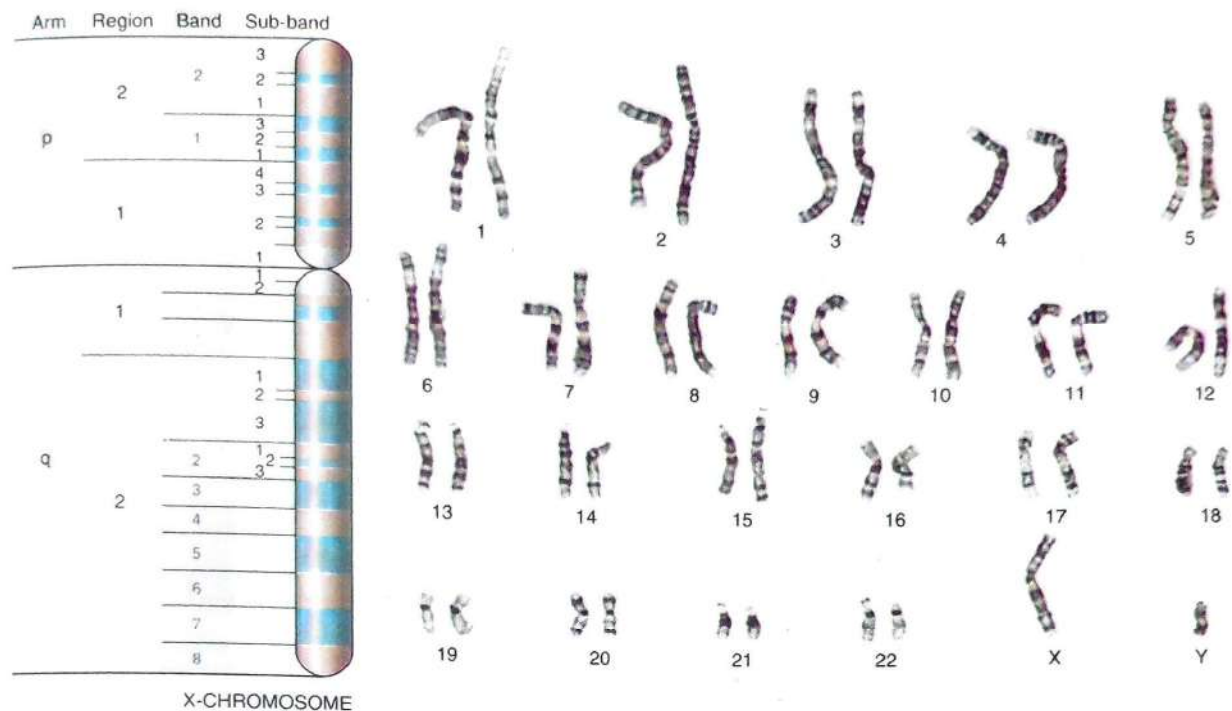
6- euploid

7- polyploid

8- aneuploid

9 - nondisjunction

10- homologous



شکل ۱۳-۷ یک کاریوتیپ طبیعی مذکر با نواریندی G (۴۶،XY)، علاوه بر آن الگوهای نواریندی کروموزوم X مشاهده می‌شود.

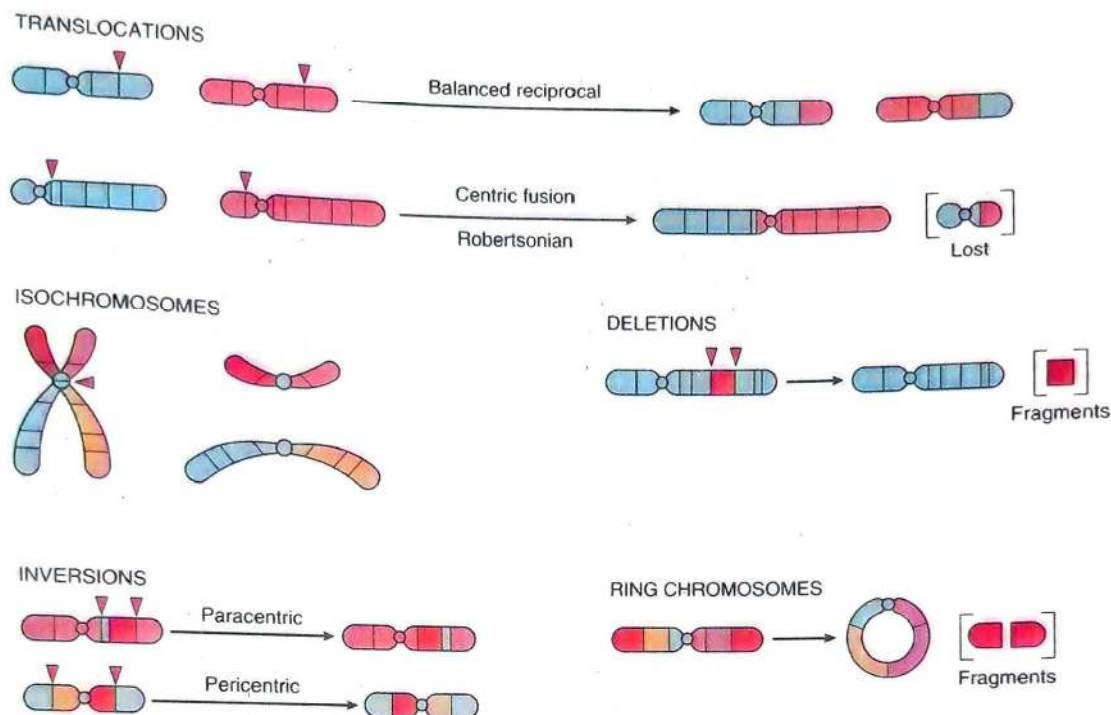
### ناهنجاری‌های ساختاری

تغییرات ساختاری در کروموزوم‌ها معمولاً ناشی از شکستگی کروموزومی و به دنبال آن ازدست‌رفتن یا نوآرایی ماده [کروموزمی] می‌باشند. این قبیل تغییرات معمولاً با استفاده از یک تندنویسی سیتوژنتیکی نامگذاری می‌شوند که در آن «p» (کوچک petit) نشان‌دهنده بازوی کوتاه یک کروموزوم، و «q» نشان‌دهنده بازوی بلند آن است. سپس هر بازو از سانترومر<sup>۷</sup> به سمت خارج به نواحی شماره‌گذاری‌شده‌ای (۱، ۲، ۳ و الی آخر) تقسیم می‌گردد، و در درون هر ناحیه نوارهای مربوطه از لحاظ عددی مرتب شده‌اند (شکل ۱۳-۷). بدین ترتیب، 2q34 یعنی کروموزوم ۲، بازوی بلند، ناحیه ۳، نوار ۴. طرح‌های نوآرایی کروموزومی پس از شکستگی (شکل ۱۴-۷) به قرار زیر می‌باشند:

- جابه‌جایی<sup>۸</sup> به معنای انتقال قسمتی از یک کروموزوم به یک کروموزوم دیگر است. این فرآیند معمولاً متقابل است (یعنی، قطعاتی میان دو کروموزوم مبادله می‌شوند). در تندنویسی ژنتیکی، جابه‌جایی‌ها با «t» و به دنبال آن ذکر

سلول آناپلوئید منجر می‌گردد. جفت نشدن کروموزوم‌های همولوگ و به دنبال آن جورشدن تصادفی<sup>۱</sup> (درنگ آنافازی)<sup>۲</sup> نیز می‌تواند به [بروز] آناپلوئیدی منجر شود. هنگامی که عدم تفکیک در زمان میوز رخ می‌دهد، سلول‌های جنسی<sup>۳</sup> تشکیل شده یا یک کروموزوم اضافی دارند ( $n+1$ ) یا یک کروموزوم کمتر ( $n-1$ ). بارور شدن این قبیل سلول‌های جنسی توسط سلول‌های جنسی طبیعی منجر به [شکل‌گیری] دو نوع تخم<sup>۴</sup> خواهد شد: تریزومیک، با یک کروموزوم اضافی ( $2n+1$ )، یا مونوزومیک ( $2n-1$ ). مونوزومی درگیرکننده یک اتوزوم با حیات ناسازگار است، درحالی‌که تریزومیهای برخی اتوزوم‌ها و مونوزومی درگیرکننده کروموزوم‌های جنسی با حیات سازگار می‌باشند. همان‌گونه که خواهیم دید، اینها معمولاً با درجات متغیری از ناهنجاری‌های فنوتیپی مرتبط می‌باشند. موزائیسیم<sup>۵</sup> اصطلاحی است که برای توصیف وجود دو یا چند جمعیت از سلول‌ها با محتوای متفاوت کروموزومی در یک فرد واحد، به کار می‌رود. در زمینه اعداد کروموزومی، عدم‌تفکیک میتوزی پس‌تخمی<sup>۶</sup> منجر به تولید یک سلول دختر تریزومیک و یک سلول دختر مونوزومیک خواهد شد؛ سپس اخلاف این سلول‌ها یک موزائیک به وجود خواهند آورد. همان‌گونه که بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد، موزائیسمی که کروموزوم‌های جنسی را مبتلا کند شایع است، در حالی‌که موزائیسیم اتوزومی چنین نیست.

- |                      |                  |
|----------------------|------------------|
| 1- random assortment | 2- anaphase lag  |
| 3- gametes           | 4- zygote        |
| 5- mosaicism         | 6- postzygotic   |
| 7- centromere        | 8- translocation |



شکل ۷-۱۴ انواع بازآرایی‌های کروموزومی.

است. با این حال، در خلال گامت‌زایی دشواری‌هایی بروز می‌کند، که به تشکیل سلول‌های جنسی نامتوازنی می‌انجامد و ممکن است به [پیدایش] یک فرزند نابهنجار منجر شوند.

• ایزوکروموزوم‌ها هنگامی حاصل می‌شوند که سانترومر به جای آن که به طور عمودی تقسیم شود، به طور افقی تقسیم گردد. در نتیجه یکی از دو بازوی کروموزوم مربوطه از دست می‌رود، و بازوی باقی‌مانده مضاعف می‌گردد، که این امر به [تشکیل] کروموزومی با تنها دو بازوی کوتاه یا تنها دو بازوی بلند منجر می‌شود. شایع‌ترین ایزوکروموزوم موجود در نوزادان زنده متولد شده شامل بازوی بلند کروموزوم X بوده و (Xq) نامیده می‌شود. هنگامی که چنین سلول جنسی توسط سلول‌ای جنسی که حاوی یک کروموزوم X طبیعی است بارور گردد، مونوزومی برای ژن‌های واقع بر Xp و تریزومی برای ژن‌های واقع بر Xq وجود دارد.

• حذف<sup>۲</sup> مستلزم از دست رفتن قسمتی از یک کروموزوم است. یک شکستگی واحد ممکن است یک قطعه انتهایی را حذف نماید. دو شکستگی واقع در درون کروموزوم، همراه

کروموزوم‌های درگیر به ترتیب عددی، نشان داده می‌شوند، مثلاً، (۴۶،XX،t(۲؛۳)(q31;p14))، نشان‌دهنده یک جابه‌جایی متقابل دربرگیرنده بازوی بلند (q) کروموزوم ۲ در ناحیه ۳، نواری ۱، و بازوی کوتاه کروموزوم ۵، ناحیه ۱، نواری ۴ می‌باشد. وقتی تمام قطعات شکسته شده مبادله شوند، جابه‌جایی متقابل متوازن حاصله (شکل ۷-۱۴) برای حامل، که دارای تعداد طبیعی کروموزوم‌ها و ماده ژنتیکی تمام و کمال می‌باشد، زیانبار نیست. با این حال، طی گامت‌زایی، سلول‌های جنسی نابهنجار (نامتوازن) تشکیل خواهند شد، که این امر به [تشکیل] تخم‌های نابهنجار منجر می‌شود. طرح خاصی از جابه‌جایی که شامل دو کروموزوم آکروساتنریک می‌باشد، جابه‌جایی نوع همجوشی ساتنریک، یا روبرتسونی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. عموماً، شکستگی‌ها [در این نوع] نزدیک به سانترومر رخ داده و بازوی کوتاه هر دو کروموزوم مربوطه را مبتلا می‌کنند. انتقال این قطعات منجر به [تشکیل] یک کروموزوم بسیار بزرگ و یک کروموزوم فوق‌العاده کوچک می‌شود (شکل ۷-۱۴). قطعات کوتاه از دست رفته و حامل دارای ۴۵ کروموزوم می‌شود. از آنجایی که بازوهای کوتاه همه کروموزوم‌های آکروساتنریک نسخه‌های متعدد و مازاد بر احتیاج از ژن‌ها (برای مثال، ژن‌های RNA ریپوزومی) دارند، چنین فقدان با بقا سازگار

1- Robertsonian

2- deletion

بودند. اخیراً، چندین تریزومی و سندرم حذف دیگر (نظیر حذف که ۲۲q را درگیر می‌کند) شرح داده شده‌اند. اکثر این اختلالات کاملاً نادرند، ولی خصوصیات بالینی‌شان شناسایی فوری آن را امکان‌پذیر می‌کند (شکل ۱۵-۷).  
تنها تریزومی ۲۱ و حذف ۲۲q۱۱.۲ آنقدر به فراوانی رخ می‌دهند که سزاوار بررسی بیشتری باشند.

### تریزومی ۲۱ (سندرم داون)<sup>۳</sup>

سندرم داون شایع‌ترین اختلال کروموزومی است. این سندرم در اثر رونوشت اضافی ژن‌های کروموزوم ۲۱ به وجود می‌آید. حدود ۹۵٪ از افراد مبتلا تریزومی ۲۱ دارند، از این‌رو شمار کروموزومی آنها ۴۷ است. همان‌گونه که پیشتر ذکر شد، شایع‌ترین علت تریزومی، و بنابراین سندرم داون، عدم تفکیک میوزی است. والدین این قبیل کودکان یک کاریوتیپ طبیعی داشته و از همه جهات طبیعی هستند. سن مادر تأثیری قوی بر میزان بروز سندرم داون دارد. این بیماری در زنان زیر ۲۰ سال در ۱ مورد از هر ۱۵۵۰ تولد زنده رخ می‌دهد، در قیاس با آن ۱ مورد در هر ۲۵ تولد زنده در زنان بالای ۴۵ سال اتفاق می‌افتد. [وجود] همبستگی با سن مادر خبر از آن می‌دهد که در اکثر موارد این عدم تفکیک میوزی کروموزوم ۲۱ در تخمک رخ می‌دهد. در واقع، در ۹۵٪ از موارد کروموزوم اضافی خاستگاه مادری دارد. علت افزایش آسیب‌پذیری تخمک در برابر عدم تفکیک کاملاً درک نشده است. هیچ‌گونه تأثیر ناشی از سن پدر در آن مواردی که کروموزوم اضافی از پدر گرفته می‌شود، یافت نشده است.

در حدود ۴٪ از همه مبتلایان به تریزومی ۲۱، ماده کروموزومی اضافی نه به‌صورت یک کروموزوم اضافی، بلکه به‌صورت یک جابه‌جایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ وجود دارد. این قبیل موارد غالباً (اما نه همیشه) خانوادگی هستند، و کروموزوم جابه‌جا شده از یکی از والدین، که در بیشتر موارد فرد حامل یک جابه‌جایی روبرتسونی است، به ارث می‌رسد. حدود ۱٪ از مبتلایان به تریزومی ۲۱ موزائیک بوده، معمولاً دارای مخلوطی از سلول‌های ۴۶ و ۴۷ کروموزومی می‌باشند. این موارد از عدم تفکیک میتوزی کروموزوم ۲۱ طی یکی از مراحل اولیه رویان‌زایی<sup>۴</sup> ناشی می‌شوند. تظاهرات بالینی در چنین مواردی متغیر و خفیف‌تر بوده و به نسبت سلول‌های ناهنجار بستگی دارند.

ویژگی‌های بالینی تشخیص این بیماری مثل نمای مسطح چهره، شیارهای پلکی مورب و چین‌های اپی‌کانتیک (شکل

- با الحاق مجدد قطعات پروگزیمال و دیستال به یکدیگر، ممکن است به ازدست‌رفتن یک قطعه بینابینی منجر شوند. قطعه جدا شده، که فاقد سانترومر است، تقریباً هرگز بقاء نمی‌یابد، و بدین ترتیب ژن‌های بسیاری از دست می‌روند.
- وارونگی‌ها<sup>۱</sup> هنگامی رخ می‌دهند که دو شکستگی درونی در یک کروموزوم وجود دارند، و قطعه [جداشده] پس از یک تغییر جهت کامل مجدداً [به کروموزوم] ملحق می‌شود.
- یک کروموزوم حلقوی شکلی از حذف است. به دنبال ازدست‌رفتن قطعاتی از هر دو انتهای کروموزوم، بازوها به یکدیگر ملحق شده و حلقه‌ای تشکیل می‌دهند.

### ویژگی‌های عمومی اختلالات کروموزومی

- اختلالات کروموزومی ممکن است با فقدان (حذف، مونوزومی)، زیادی (تریزومی)، یا بازآرایی‌های نابهنجار (جابه‌جایی‌ها) کروموزوم‌ها مرتبط باشند.
- عموماً، ازدست‌رفتن ماده کروموزومی نقائص شدیدتری را در مقایسه با به دست‌آوردن ماده کروموزومی ایجاد می‌نماید.
- [وجود] ماده کروموزومی مازاد ممکن است از [به دست آوردن] یک کروموزوم کامل (مثل تریزومی) یا قسمتی از یک کروموزوم (جابه‌جایی روبرتسونی) ناشی شود.
- عدم توازن کروموزوم‌های جنسی (مازاد یا فقدان) بسیار بهتر از عدم توازن مشابه در اتوزوم‌ها، تحمل می‌شود.
- اختلالات کروموزومی جنسی اغلب ناهنجاری‌های ظریفی ایجاد می‌نمایند، که گاهی در بدو تولد ردیابی نمی‌شوند. ناباروری، که تظاهر شایعی است، را نمی‌توان تا هنگام بلوغ تشخیص داد.
- در اکثر موارد، اختلالات کروموزومی از تغییرات جدید ناشی می‌شوند (یعنی، والدین طبیعی بوده، و خطر عود در خواهران و برادران پایین است). یک استثناء نادر اما مهم بر این اصل توسط شکلی از سندرم داون که ناشی از جابه‌جایی است، به نمایش گذاشته می‌شود. (بعداً توضیح داده خواهد شد).

در ادامه، چند مثال خاص از بیماری‌هایی که مربوط به ایجاد تغییراتی در کاریوتیپ هستند معرفی خواهند شد.

### اختلالات سیتوژنتیکی درگیرکننده اتوزوم‌ها

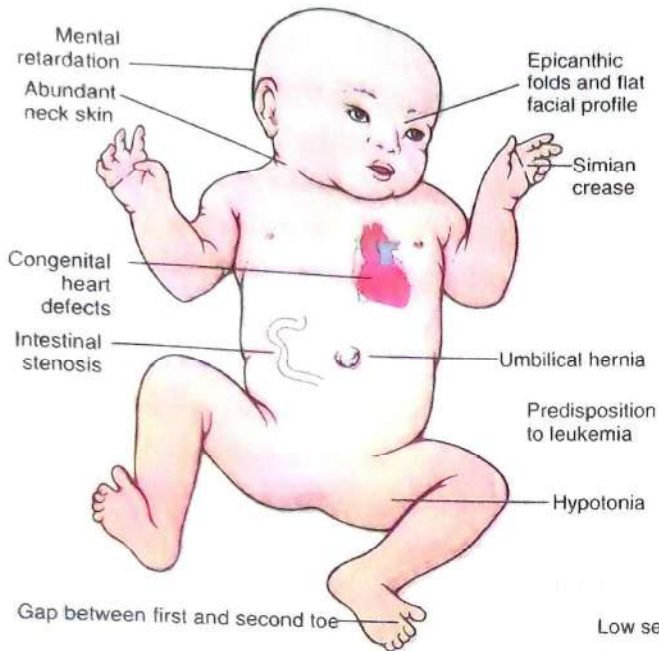
سه تریزومی اتوزومی (۲۱، ۱۸، و ۱۳) و یک سندرم حذف (فریاد گریه)<sup>۲</sup>، که از حذف نسبی بازوی کوتاه کروموزوم ۵ ناشی می‌شود، نخستین ناهنجاری‌های کروموزومی شناسایی شده

1- inversions

2- cri du chat

3- Down syndrome

4- embryogenesis



### TRISOMY 21: DOWN SYNDROME

Incidence: 1 in 700 births

Karyotypes:

Trisomy 21 type: 47,XX, +21

Translocation type: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21

Mosaic type: 46,XX/47,XX, +21

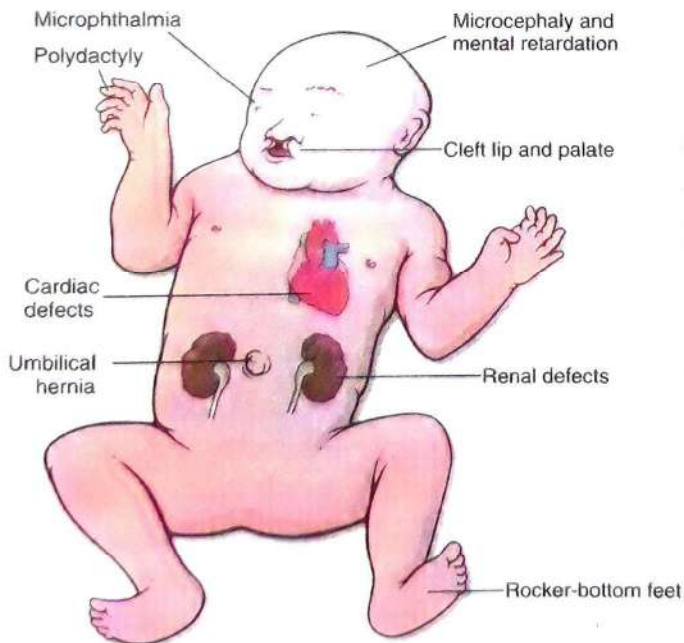
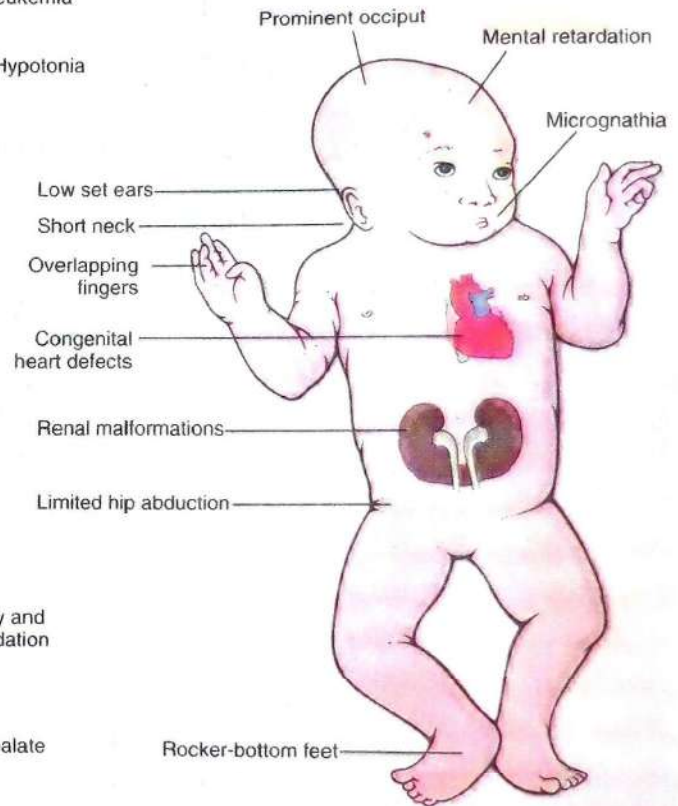
### TRISOMY 18: EDWARDS SYNDROME

Incidence: 1 in 8000 births

Karyotypes:

Trisomy 18 type: 47,XX, +18

Mosaic type: 46,XX/47,XX, +18



### TRISOMY 13: PATAU SYNDROME

Incidence: 1 in 15,000 births

Karyotypes:

Trisomy 13 type: 47,XX, +13

Translocation type: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)

Mosaic type: 46,XX/47,XX, +13

شکل ۷-۱۵ ویژگی های بالینی و کاریوتیپ های سه تریزومی شایع انوزومی.

است یا به علت باز تنظیم بیان miRNA بر روی ژن‌های هدف که روی کروموزوم‌های دیگر قرار دارند ایجاد می‌شود (همان‌طور که قبلاً شرح داده شد، miRNAها از طریق جلوگیری از بیان ژن هدف عمل می‌کنند). دو ژن کاندید کروموزوم ۲۱، DYRK1A (که کدکننده یک سرین تیروزین کیناز است) و RCAN1 (که تنظیم‌کننده کلسی نورین ۱ است) که کدکننده پروتئینی هستند که آنزیمی حیاتی به نام کلسی نورین را مهار می‌کند، عوامل اصلی بیماری‌زایی سندرم داون شناخته شده‌اند.

پیشرفت‌های بسیاری در زمینه تشخیص مولکولی پره‌ناتال سندرم داون در حال انجام است. حدود ۵ تا ۱۰ درصد DNA آزاد کل سلول در خون مادری، از جنین منشأ می‌گیرد و می‌توان آن را از طریق نشانگرهای ژنتیک چندشکلی شناسایی کرد. با استفاده از توالی‌یابی نسل جدید، میزان ژنی ژن‌های متصل به کروموزوم ۲۱ در DNA جنینی با دقت بالایی قابل تغییر است. این روش به عنوان یک روش غیرتهاجمی با حساسیت و اختصاصیت بالا ("نمونه‌برداری مایع") برای تشخیص پره‌ناتال تریزومی ۲۱ و سایر تریزومی‌ها مطرح است. امروزه، تمام موارد تریزومی ۲۱ که توسط این نمونه‌برداری‌های مایع تشخیص داده می‌شوند، توسط سیتوژنتیک سنتی بر روی سلول‌های جنینی برگرفته از طریق آمیوسترز تأیید می‌شوند.

### سندرم حذف کروموزوم 22q11.2

سندرم حذف کروموزوم 22q11.2 دربرگیرنده طیفی از اختلالات است که در نتیجه یک حذف بینابینی کوچک در محل نوار ۱۱ بازوی بلند کروموزوم ۲۲ به وجود می‌آیند. تظاهرات بالینی این سندرم حذف عبارتند از بیماری مادرزادی قلب که تنه‌های خروجی قلب را درگیر می‌کند، ناهنجاری‌های کام، بدشکلی صورت، تأخیر تکاملی، هیپوپلازی تیموس توأم با اختلال ایمنی سلول T (فصل ۵)، و هیپوپلازی پاراتیروئید که موجب هیپوکلسمی می‌شود (فصل ۲۰). قبلاً تصور می‌شد که این تظاهرات بالینی نمایانگر دو اختلال متفاوت هستند - سندرم دی‌ژرژ و سندرم کامی - قلبی - صورتی<sup>۱</sup>. با این حال، اکنون معلوم شده است که هر دو سندرم یادشده به دلیل حذف 22q11.2 رخ می‌دهند. تصور می‌شود که تغییر در اندازه و محل این حذف، مسؤول تنوع تظاهرات بالینی است. هنگامی که نقص ایمنی سلول T و هیپوکلسمی تظاهرات غالب بیماری باشند، گفته می‌شود که بیمار به سندرم دی‌ژرژ مبتلا است؛ در حالی که بیماران مبتلا به سندرم کامی - قلبی - صورتی، به نقص ایمنی خفیف توأم با ناهنجاری بارز ریخت‌شناسی و نقائص قلبی دچار

۷-۱۵) حتی در زمان تولد به آسانی قابل تشخیص هستند. سندرم داون علت اصلی عقب‌ماندگی ذهنی شدید است. حدود ۸٪ از مبتلایان IQ حدود ۲۵ تا ۵۰ دارند. با این که این کودکان بسیار عقب مانده‌اند، اغلب رفتار ملایم و محجوبی دارند و در مقایسه با خواهران و برادران سالمشان فرمان‌پذیرترند. جالب است بدانید بعضی موارد سندرم داون که موزائیک هستند تنها اندکی تغییر فنوتیپ دارند و حتی هوش نرمال یا نزدیک به نرمال دارند. علاوه بر ناهنجاری‌های فنوتیپی و عقب‌ماندگی ذهنی شدید که پیشتر ذکر شد خصایص بالینی دیگری نیز وجود دارند که بیانشان اهمیت دارد.

- حدوداً ۴۰٪ از بیماران، بیماری مادرزادی قلبی دارند که اصولاً به علت نقص در بالشتک اندوکاردی است که شامل نقص در دیواره بین دهلیزی، ناهنجاری‌های دریچه‌های دهلیزی بطنی و نقص دیواره بین بطنی است (فصل ۱۱). مشکلات قلبی مسئول اکثر موارد مرگ در شیرخوارگی و اوایل کودکی است. ناهنجاری‌های متعدد دیگر مثل آترزی مری و روده باریک نیز شایع هستند.
- کودکان با تریزومی ۲۱ افزایش رسک ۱۰ تا ۲۰ برابری در ایجاد لوسمی حاد دارند. هم لوسمی حاد میلوئیدی و هم لوسمی حاد لنفوبلاستی شایع هستند (فصل ۱۲).
- کمابیش همه بیماران با تریزومی ۲۱ که سن بیشتر از ۴۰ سال دارند تغییرات نوروپاتولوژیک مشخصه بیمار آلزایمر که یک بیماری مغزی دژنراتیو است را ظاهر می‌کنند (فصل ۲۳).
- بیماران با سندرم داون پاسخ ایمنی غیرطبیعی نشان می‌دهند که آنها را به علت عفونت‌های جدی به خصوص در ریه‌ها و بیماری‌های خودایمنی تیروئید تهدید می‌کند (فصل ۲۰). اگرچه موارد متعددی از ناهنجاری‌هایی که عموماً عملکرد سلول‌های T را تحت تأثیر قرار می‌دهند گزارش شده‌اند، اساس اختلالات ایمونولوژیک روشن نیست.

با وجود همه این مشکلات، بهبود مراقبت پزشکی امید به زندگی بیماران تریزومی ۲۱ را بهبود بخشیده است. در حال حاضر متوسط سن فوت ۴۷ سال است (که از ۲۵ سالگی در سال ۱۹۸۳ افزایش یافته است). اگرچه کاریوتیپ سندرم داون از چندین دهه قبل شناخته شده است ولی اساس مولکولی این بیماری نامشخص مانده است. اطلاعات پروژه ژنوم انسانی نشان می‌دهد که کروموزوم ۲۱ حدود ۵۰۰ ژن شناسایی شده را حمل می‌کند که از این بین ۱۷۰ مورد کدکننده پروتئین و ۵ مورد miRNA هستند. مشخص نیست که فنوتیپ سندرم داون پیامد افزایش استفاده ژن‌های کدکننده پروتئین روی کروموزوم ۲۱

## اختلالات سینوزنتیکی درگیرکننده کروموزوم‌های

### جنسی

شماری از کاریوتیپ‌های غیرطبیعی درگیرکننده کروموزوم‌های جنسی، از ۴۵,X گرفته تا ۴۹,XXXXY، با حیات سازگار می‌باشند. درواقع، مردانی شناسایی شده‌اند که از نظر فنوتیپی طبیعی بوده و دو یا حتی سه کروموزوم Y داشته‌اند. این قبیل انحرافات کاریوتیپی شدید در اتوزوم‌ها دیده نمی‌شوند. این آزادی تا حد زیادی به دو عامل مربوط می‌گردد: (۱) لیونیزه شدن<sup>۱</sup> کروموزوم‌های X، و (۲) مقدار ناچیز اطلاعات ژنتیکی حمل شده توسط کروموزوم Y. مسئله لیونیزه شدن اولین بار توسط Mary Lyon بیان شد که در سال ۱۹۶۲ پیشنهاد داد در زنان فقط یک کروموزوم X از نظر ژنتیکی فعال است. این غیرفعال شدن در اوایل زندگی جنینی، حدوداً ۱۶ روز پس از لقاح، رخ می‌دهد و به طور تصادفی یا کروموزوم X پدری و یا کروموزوم X مادری را در هر یک از سلول‌های بدوی رویان در حال تکامل غیرفعال می‌سازد. همان کروموزوم X، به محض غیرفعال شدن، در همه اعقاب این سلول‌ها از نظر ژنتیکی خنثی شده باقی می‌ماند. به‌علاوه، همه کروموزوم‌های X غیر از یکی غیرفعال می‌شوند، و از این‌رو یک زن ۴۸,XXXX تنها یک کروموزوم X فعال دارد. این پدیده توضیح می‌دهد که چرا زنان طبیعی صفات فنوتیپی کد شده توسط کروموزوم X را به مقدار دو برابر (در مقایسه با مردان) ندارند. فرضیه لیون همچنین توضیح می‌دهد که چرا زنان طبیعی در حقیقت افرادی موزائیک هستند که حاوی دو جمعیت سلولی می‌باشند - یکی با یک X مادری فعال، دیگری با یک X پدری فعال. نوعی RNA بلند غیررمزگذاری شونده که توسط ژن *XIST* رمزگذاری می‌شود، اساس مولکولی غیرفعال سازی X را تشکیل می‌دهد. این RNA غیررمزگذاری شونده در هسته باقی مانده و در آنجا کروموزوم X را که از آن رونوشت‌برداری می‌شود را "پوشانده" و ژن‌های روی آن کروموزوم را خاموش می‌سازد. آلل *XIST* دیگر در X فعال، خاموش شده، و به ژن‌های رمزگذاری شده روی کروموزوم X اجازه بیان می‌دهند.

با این که فرضیه لیون اساساً صحیح است ولی در ادامه تا حدودی اصلاح شده است. از همه مهمتر، این فرض اولیه که همه ژن‌های روی X غیرفعال "خاموش شده‌اند" تغییر یافته است، چرا که مطالعات اخیر پیشنهاد می‌دهند که ۲۱٪ ژن‌های روی Xp و تعداد کمتری (۳٪) از ژن‌های Xq از غیرفعال شدن در امان می‌مانند. این امکان بر اختلالات مونوزومی کروموزوم X یا سندرم ترنر که در ادامه توضیح داده می‌شود دلالت دارد.

هستند. علاوه بر این تغییر شکل‌ها، بیمارانی که حذف 22q11.2 دارند در معرض خطر بالای روانپیشی‌ها از جمله اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی هستند. در واقع، تخمین زده می‌شود که اسکیزوفرنی در حدود ۲۵٪ بزرگسالان مبتلا به این سندرم رخ می‌دهد. بر عکس، حذف‌های این منطقه در ۲ تا ۳ درصد افراد مبتلا به اسکیزوفرنی کودکی مشاهده می‌شود. اساس مولکولی این سندرم به طور کامل دانسته نشده است. ناحیه آسیب‌دیده کروموزوم ۱۱ ژن‌های بسیاری را کد می‌کند. در این میان یک ژن عامل رونویسی به نام *TBX1* مسئول احتمالی شناخته می‌شود چرا که فقدان آن مرتبط با وقوع سندرم دی‌ژرژ می‌باشد. واضح است که ژن‌های دیگری نیز در اختلالات روان‌پزشکی و رفتاری دخیل هستند که هنوز مشخص نشده‌اند.

تشخیص این بیماری را می‌توان براساس زمینه‌های بالینی مطرح کرد، ولی اثبات آن فقط با ردیابی حذف مربوطه با روش دورگه‌سازی در جای فلورسانس (FISH) امکان‌پذیر است (شکل ۳۸B-۶).

### خلاصه

#### اختلالات سینوزنتیکی درگیرکننده اتوزوم‌ها

- سندرم داون با وجود یک رونوشت اضافی از ژن‌های روی کروموزوم ۲۱ مشخص می‌شود و غالباً به علت تریزومی ۲۱ رخ می‌دهد، جابجایی عناصر کروموزوم ۲۱ به کروموزوم‌های دیگر علت یا موزائیسیم شیوع کمتری دارد.
- بیمارانی که سندرم داون دارند عقب‌ماندگی ذهنی شدید، عناصر صورتی بهن، چین‌های اپی‌کانتوس، ناهنجاری‌های قلبی، خطر بالاتر لوسمی و عفونت و ابتلای زودرس به بیماری آلزایمر دارند.
- حذف ژن‌های کروموزوم 22q11.2 سبب ناهنجاری صورتی، قلبی، تیموس و پاراتیروئید می‌شود. اختلالات حاصله عبارتند از: (۱) سندرم دی‌ژرژ (هیپوپلازی تیموس و کاهش ایمنی سلول T و هیپوپلازی پاراتیروئید به همراه هیپوکلسیمی) یا (۲) سندرم کامی - صورتی - قلبی (بیماری قلبی مادرزادی که روی تنه‌های خروجی قلب تأثیر می‌گذارد، بدشکلی صورتی و تأخیر تکاملی).

کروموزوم‌های Y اضافی به راحتی تحمل می‌شوند چرا که به نظر می‌رسد تنها اطلاعاتی که می‌دانیم بر روی کروموزوم Y حمل می‌گردد مربوط به تمایز جنس مذکر می‌شود. باید خاطرنشان ساخت که شمار کروموزوم‌های X هرچه باشد، وجود یک Y بلااستثناء حکم به فنوتیپ مذکر می‌دهد. ژن‌های مربوط به تمایز مذکر (SRY، ناحیه تعیین جنسیت کروموزوم Y) روی بازوی کوتاه Y قرار دارند.

دو اختلال - سندرم کلاین فلتز و سندرم ترنر - ایجاد شده در اثر ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی به طور مختصر شرح داده می‌شوند.

### سندرم کلاین فلتز<sup>۱</sup>

این سندرم به بهترین وجه به صورت هیپوگنادیسم مذکر هنگامی که دست‌کم دو کروموزوم X و یک یا چند کروموزوم Y وجود دارند پدیدار می‌گردد، تعریف می‌شود. اکثر بیماران کاریوتیپ ۴۷,XXY دارند. این کاریوتیپ از عدم تفکیک کروموزوم‌های جنسی در طی میوز ناشی می‌شود. کروموزوم X اضافی ممکن است خاستگاه پدری یا مادری داشته باشد. بالا بودن سن مادر و سابقه پرتوتابی به هریک از والدین ممکن است سهمی در [بروز] خطای میوزی منجرشونده به این بیماری داشته باشند. حدوداً ۱۵ درصد از بیماران طرح‌های موزائیک، شامل ۴۷,XXY/۴۶,XY، ۴۷,XXY/۴۸,XXXY و گوناگونی‌هایی با این مضمون، از خود نشان می‌دهند. وجود یک تبار ۴۶,XY در موزائیک‌ها معمولاً با [بروز] یک وضعیت بالینی خفیف‌تر مرتبط می‌باشد.

سندرم کلاین فلتز با دامنه وسیعی از تظاهرات بالینی مرتبط است. این بیماری در برخی ممکن است تنها به صورت هیپوگنادیسم تظاهر کند، اما اکثر بیماران دارای هیکلی متمایز همراه با افزایش طول کف پا تا استخوان عانه، که ظاهر یک بدن کشیده را ایجاد می‌کند، می‌باشند. همچنین کاهش موهای صوت، عانه، بدن و ژینکوماستی<sup>۲</sup> به فراوانی ملاحظه می‌شوند. اندازه بیضه‌ها به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد و گاهی بزرگترین بُعد آنها تنها ۲cm می‌باشد. همراه با آتروفی بیضه، سطوح تستوسترون سرم پایین‌تر از حد طبیعی بوده و سطح گنادوتروپین‌های ادراری بالا می‌رود.

این بیماران به ندرت بارور می‌باشند، و اینها احتمالاً افرادی موزائیک با نسبت بالایی از سلول‌های ۴۶,XY می‌باشند. این عقیمی به علت اختلال در اسپرم‌زایی<sup>۳</sup>، گاه تا حد آرواسپرمی<sup>۴</sup> کامل، می‌باشد. از نظر بافت‌شناختی، هیالینیزه شدن لوله‌ها، که در برش بافتی به صورت ساختارهایی شبیح‌مانند پدیدار می‌شوند، وجود دارد. برعکس، سلول‌های لاییدیگ<sup>۵</sup>، خواه به علت هیپرپلازی و خواه به علت افزایشی واضح در اثر ازدست‌رفتن

لوله‌ها، بارز می‌باشند. هرچند سندرم کلاین فلتز ممکن است با [بروز] عقب‌ماندگی ذهنی مرتبط باشد، نوعاً میزان اختلال عقلی خفیف و در برخی موارد غیر قابل ردیابی است. کاهش هوش با شمار کروموزوم‌های X اضافی همبستگی دارد. بیماران مبتلا به سندرم کلاین فلتز اختلالات متعدد همراه از جمله سرطان سینه (بیش از ۲۰ برابر نسبت به مردان سالم)، تومورهای سلول‌های جنسی خارج گنادی و بیماری‌های خودایمنی از جمله لوپوس سیستمیک اریتماتو دارند.

### سندرم ترنر<sup>۶</sup>

سندرم ترنر، که مشخصه آن هیپوگنادیسم اولیه در افرادی که از نظر فنوتیپی زن هستند، از مونوزومی کامل یا نسبی بازوی کوتاه کروموزوم X ناشی می‌شود. با روش‌های سیتوژنتیک معمول دیده شده است که در حدوداً ۵۷٪ از بیماران، تمام کروموزوم X مفقود می‌باشد، که این امر به [بروز] یک کاریوتیپ ۴۵,X منجر می‌گردد. این بیماران کسانی هستند که به شدیدترین وجه مبتلا می‌شوند، و تشخیص اغلب در بدو تولد یا در اوایل کودکی قابل انجام است. ویژگی‌های بالینی تیپیک مرتبط با سندرم ترنر ۴۵,X عبارتند از کندی چشمگیر رشد، که منجر می‌شود به [بروز] قامتی که به طور غیرطبیعی کوتاه است (زیر صدک سوم)؛ تورم پشت گردن به علت اتساع مجاری لنفاوی (در دوران شیرخوارگی) که در کودکان بزرگتر به صورت پرده‌دارشدن گردن مشاهده می‌شود؛ کویتوس والگوس (افزایش زاویه حامل بازوها)؛ پایین بودن خط خلفی رویش مو[ی سر]؛ قفسه سینه سپرمانند همراه با زیادبودن فاصله بین نوک دو پستان؛ کام بلند و قوسدار؛ خیز لنفی دست [از مچ به پایین] و پا [از مچ به پایین]؛ و انواع ناهنجاری‌های مادرزادی از قبیل کلیه نعلی‌شکل، دریچه آئورت دولتی، و کوآرکتاسیون<sup>۷</sup> آئورت (شکل ۱۶-۷). ناهنجاری‌های قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ در دوران کودکی هستند. در نوجوانی دختران مبتلا ویژگی‌های جنسی ثانویه طبیعی را پیدا نمی‌کنند، اندام‌های تناسلی خارجی در حد شیرخوارگی باقی می‌مانند، تکامل پستان ناکافی است و موهای زهار<sup>۸</sup> تقریباً ظاهر نمی‌شوند. اکثر آنها آمنوره اولیه دارند، و بررسی ریخت‌شناختی تغییرشکل تخمدان‌ها به نوارهای سفیدی از داربست فیرو که عاری از فولیکول می‌باشد را بر ملا می‌سازد. وضعیت ذهنی این بیماران معمولاً طبیعی است، ولی نقائص جزئی در پردازش اطلاعات غیرکلامی، و بینایی - فضایی وجود

1- Klinefelter syndrome

3- spermatogenesis

5- Leydig cells

7- coarctation

2- gynecomastia

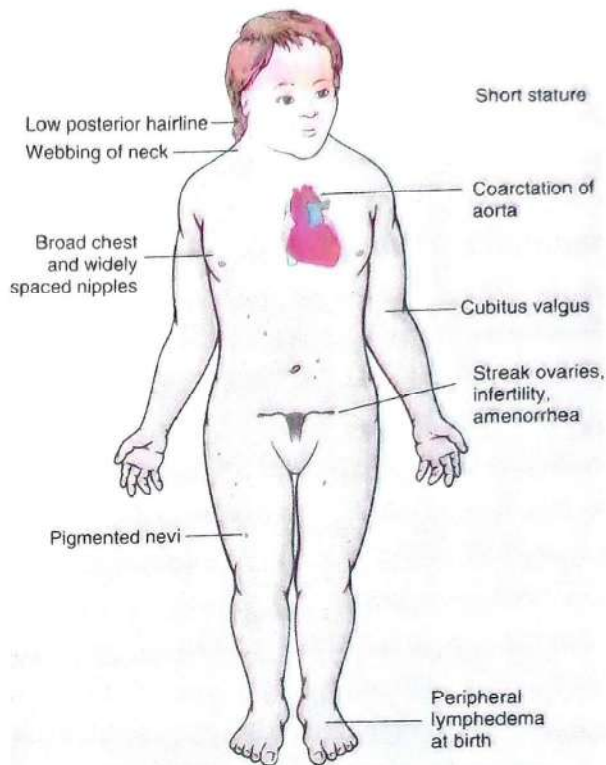
4- azoospermia

6- Turner syndrome

8- pubic hair

نسبی کروموزوم X است. ترکیب‌هایی از حذف‌ها و موزائیکسم گزارش شده‌اند. درک ناهمگنی کاریوتیپی مرتبط با سندرم ترنر حائز اهمیت است چرا که این امر مسؤول گوناگونی‌های چشمگیر در فنوتیپ می‌باشند. برخلاف بیماران فوق‌الذکر مبتلا به مونوزومی X، آنهایی که موزائیک بوده یا مبتلا به انواع حذفی می‌باشند ممکن است ظاهری تقریباً طبیعی داشته و فقط به آمنوره اولیه مراجعه کنند.

بیماریزایی مولکولی سندرم ترنر هنوز به طور کامل شناخته نشده است، ولی مطالعات مسائل جدیدی را روشن کرده‌اند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، هر دو کروموزوم X در حین اووژنز فعالند و برای تکامل تخمک‌ها ضروری می‌باشند. در حین تکامل طبیعی جنینی تخمدان‌ها حاوی ۷ میلیون اووسیت هستند. این اووسیت‌ها بتدریج ناپدید می‌شوند به طوری که تعداد آنها در زمان منارک به حداکثر ۴۰۰,۰۰۰ کاهش می‌یابد، و در زمانی که منوپوز اتفاق می‌افتد کمتر از ۱۰,۰۰۰ عدد اووسیت باقی می‌ماند. در سندرم ترنر تخمک‌های جنینی در ابتدای امبریونز به طور طبیعی تکامل می‌یابند ولی فقدان کروموزوم X دوم باعث می‌شود که از دست رفتن اووسیت‌ها سرعت بگیرد. این فرآیند در ۲ سالگی کامل می‌شود. به این ترتیب "منوپوز قبل از منارک" اتفاق می‌افتد و تخمدان‌ها به صورت رشته‌های فیبروز آتروفی شده و عاری از تخمک و فولیکول تحلیل می‌یابند (تخمدان‌های نواری<sup>(۱)</sup>). از آن جا که بیماران با سندرم ترنر ناهنجاری دیگر (غیرگوناادی) نیز دارند، نتیجه‌گیری می‌شود که بعضی ژن‌های مربوط به رشد طبیعی و تکامل یافت سوماتیک نیز باید بر روی کروموزوم X باشند. در میان ژن‌های مولد فنوتیپ ترنر، ژن هومئوباکس<sup>(۲)</sup> (SHOX) کوتاه قدی بر روی کروموزوم Xp22.33 وجود دارد. این ژن یکی از ژن‌هایی است که در هر دو کروموزوم فعال می‌ماند، و یک همولوگ فعال در بازوی کوتاه Y نیز دارد و از این نظر بی‌همتا است. بنابراین هم مردان طبیعی و هم زنان دو رونوشت از این ژن را دارند. وجود فقط یک رونوشت از SHOX باعث کوتاهی قد می‌شود. در واقع حذف SHOX در ۲ تا ۵٪ از کودکان کوتاه‌قد که در دیگر لحاظ سالم بودند دیده شده است. اگرچه وجود یک رونوشت از SHOX می‌تواند اختلال رشد در سندرم ترنر را توضیح دهد، ولی برای توضیح دادن دیگر خصایص بالینی مهم مثل ناهنجاری‌های قلبی و ناهنجاری‌های غدد درون‌ریز توجیهی ندارد. ژن‌های متعدد دیگر موجود بر کروموزوم X نیز به وضوح در بروز این اختلالات دخیل هستند.



#### TURNER SYNDROME

Incidence: 1 in 3000 female births

Karyotypes:

Classic: 45,X

Defective second X chromosome: 46,X,i(Xq)

46,XXq-

46,XXp-

46,X,r(X)

Mosaic type: 45,X/46,XX

شکل ۱۶-۷ ویژگی‌های بالینی و کاریوتیپ‌های سندرم ترنر.

دارد. جالب این است که هیپوتیروئیدی ناشی از اتوانتی‌بادی‌ها مخصوصاً در زنان دارای ایزوکروموزوم Xp مشاهده می‌شود ۵۰٪ از این بیماران هیپوتیروئیدیسم بالینی پیدا می‌کنند. در بیماران بزرگسال، [مشاهده] ترکیبی از قامت کوتاه و آمنوره اولیه باید ظن قوی به سندرم ترنر را برانگیزد. این تشخیص با تعیین کاریوتیپ به اثبات می‌رسد.

حدوداً ۴۳٪ از مبتلایان به سندرم ترنر، یا موزائیک هستند (به طوری که یکی از تبارهای سلولی ۴۵,X است) و یا این که دارای ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم X می‌باشند. شایع‌ترین آنها حذف بازوی کوچک است، که به تشکیل ایزوکروموزومی از بازوی بلند، ۴۶,X,i(X)(q10)، می‌انجامد. اثر خالص این ناهنجاری‌های ساختمانی همراه، تولید مونوزومی

1- streak ovaries

2- hemoobox

## خلاصه

## اختلالات سیتوژنتیکی درگیرکننده کروموزوم‌های جنسی

- در زنان یک کروموزوم X اعم از مادری یا پدری به‌طور تصادفی هنگام تکامل غیرفعال می‌شود (فرضیه لیون).
- در سندرم کلاین فلتر دو یا تعداد بیشتری کروموزوم X با یک کروموزوم Y (در نتیجه عدم انفصال کروموزوم‌های جنسی) وجود دارد. بیماران دچار آتروفی بیضه، عقیمی، کاهش موی بدن، ژنیکوماستی و تظاهرات بدنی خواجگی هستند. سندرم کلاین فلتر، شایع‌ترین علت عقیمی مردان است.
- در سندرم ترنر مونوزومی نسبی با کامل ژن‌های بازوی کوتاه کروموزوم X غالباً به علت فقدان یک کروموزوم X (۴۵, X) و با شیوع کمتر به علت موزائیسیم یا حذف بازوی کوتاه کروموزوم X وجود دارد. قامت کوتاه، پرده گردنی، کوبیتوس والگوس، ناهنجاری‌های قلبی عروقی، آمنوره، فقدان صفات ثانویه جنسی و تخمدان‌های فیروزه از مشخصات بارز این سندرم هستند.

## اختلالات تک‌زنی با الگوهای غیرمعمول توارث

- سه گروه از بیماری‌های ناشی از جهش‌های درگیرکننده یک ژن منفرد از قوانین مندلی توارث پیروی نمی‌کنند:
- بیماری‌های ایجادشده توسط جهش‌های تکرار سه‌تایی
  - بیماری‌های ایجادشده توسط جهش‌هایی در ژن‌های میتوکندریایی
  - بیماری‌های مرتبط با تغییر نواحی نقش‌پذیری ژنوم

## جهش‌های تکرار سه‌تایی

## سندرم X شکننده

سندرم X شکننده نمونه اصلی بیماری‌هایی است که در آنها جهش ایجادکننده (بیماری) در یک توالی طولانی تکرارشونده سه نوکلئوتیدی اتفاق می‌افتد. نمونه‌های دیگری از بیماری‌های مرتبط با جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی عبارتند از بیماری هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک<sup>۱</sup>. درحال حاضر حدود ۴۰ بیماری با این نوع جهش ایجاد می‌شوند و تمامی اختلالات

کشف‌شده تا حدود زیادی با تغییرات دژنراتیو عصبی همراه هستند. در هر یک از این بیماری‌ها، تقویت مجموعه‌هایی اختصاصی از سه نوکلئوتید در درون ژن مربوطه کارکرد آن را مختل می‌سازد. ویژگی‌های منحصر به فرد و معینی از جهش‌های تکرار تری‌نوکلئوتید، که بعداً شرح داده می‌شوند، مسئول طرح غیرمعمول توارث بیماری‌های مربوطه می‌باشند.

سندرم X شکننده از جهشی در ژن *FMRI* که بر روی Xq27.3 قرار دارد ناشی می‌شود. شیوع این بیماری ۱ در ۱۵۵۰ نفر در مردان و ۱ در ۸۰۰۰ نفر در زنان می‌باشد. ابتلا به سندرم X شکننده دومین علت ژنتیکی شایع عقب‌ماندگی ذهنی بعد از سندرم داون است. این سندرم اسم خود را از ظاهر کاریوتیپی کروموزوم X در روش تشخیصی اصلی‌اش گرفته است: کشت سلول‌های بیمار در یک محیط بدون فولات که معمولاً منجر به رنگ‌پذیری غیریک‌نواخت یا تنگ‌شدگی در بازوی بلند کروموزوم X می‌شود. درحال حاضر این روش با تحلیل برپایه DNA تعداد تکرار سه‌تایی که بعداً توضیح داده می‌شود جایگزین شده است. است. مردانی که به‌صورت بالینی تحت تاثیر قرار می‌گیرند عقب‌ماندگی ذهنی متوسط تا شدید دارند. فنوتیپ جسمی مشخصه شایع، صورت کشیده با آرواره بزرگ، گوش‌های بزرگ برگشته و بیضه‌های بزرگ (ماکروارکیدیسیم<sup>۲</sup>) است. با این که این موارد مشخصه سندرم X شکننده هستند، این ناهنجاری‌ها همیشه وجود ندارند و ممکن است کاملاً خفیف باشند. تنها ناهنجاری جسمی شاخص که حداقل در ۹۰٪ مردان پس از سن بلوغ با سندرم X شکننده قابل شناسایی است ماکروارکیدیسیم می‌باشد.

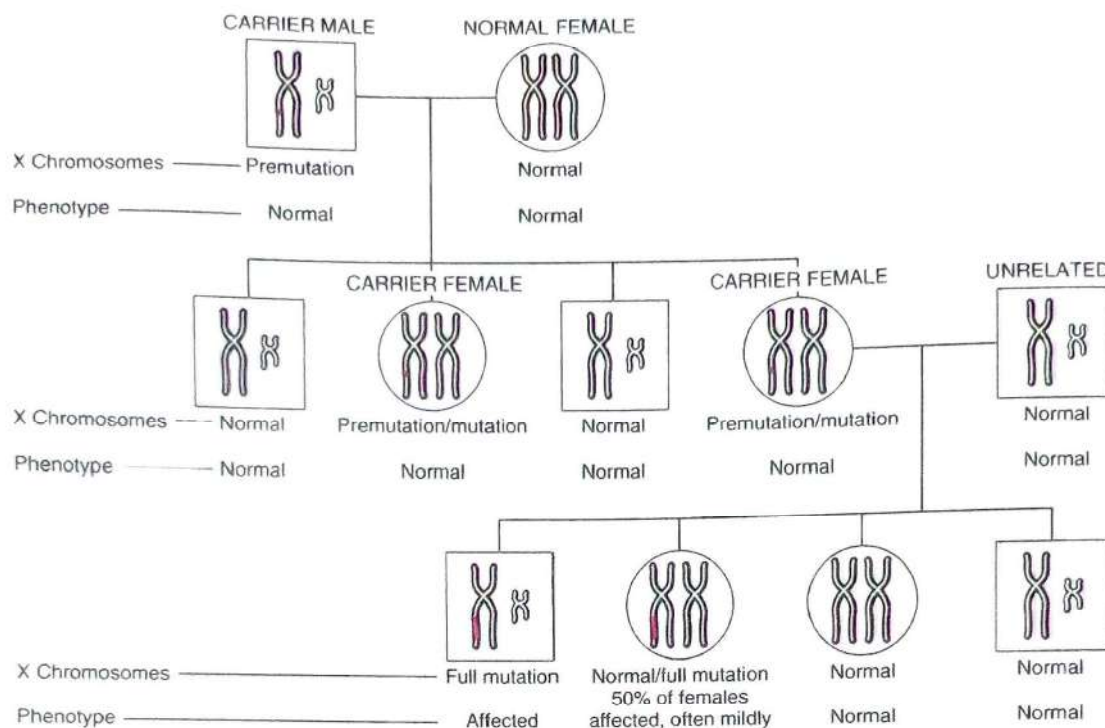
مانند تمام بیماری‌های مرتبط با کروموزوم X، سندرم X شکننده غالباً مردان را گرفتار می‌کند، اگرچه تحلیل شجره‌نامه‌های متعدد الگوهای انتقالی را مشخص کرده است که با دیگر اختلالات وابسته به جنس مغلوب مرتبط نیستند (شکل ۱۷-۷) که شامل موارد زیر می‌شود:

- مردان حامل. حدود ۲۰٪ از مردان که به وسیله تحلیل شجره‌نامه و تست‌های مولکولی به عنوان حامل جهش X شکننده شناخته شده‌اند به صورت بالینی و سیتوژنتیکی نرمال بوده‌اند. به این علت که پدران حامل صفات را از طریق تمام دخترانشان (که از نظر فنوتیپی نرمال هستند) به نوه‌هایشان منتقل می‌کنند. این مردان، "مردان انتقال‌دهنده طبیعی"<sup>۳</sup> نامیده می‌شوند.
- زنان بیمار. ۳۰ تا ۵۰ درصد از زنان حامل با جهش X

1- myotonic dystrophy

2- macroorchidism

3- normal transmitting males



شکل ۱۷-۷ شجره نامه X شکننده. کروموزوم های X و Y نشان داده شده اند. توجه کنید که در نسل نخست همه پسران طبیعی و همه دختران حاملند. طی تخمک‌زایی در زن حامل، پیش جهش گسترش یافته و به جهش تمام عیار مبدل می‌شود؛ از این رو در نسل بعدی همه مردانی که X دارای جهش تمام عیار را به ارث می‌برند مبتلا می‌شوند. با این حال، تنها ۵۰٪ از زنانی که این جهش تمام عیار را به ارث می‌برند، اغلب صرفاً به طور خفیف، مبتلا می‌شوند.

حین اووژنز (و نه در اسپرماتوژنز) پیش جهش‌ها می‌توانند با تقویت بعدی تکرار CGG تبدیل به جهش‌های کامل شوند که می‌تواند هم به فرزندان دختر و هم پسر منتقل شود. این مطالعات توجیهی برای اینکه چرا بعضی مردان حامل بیمار نیستند (این افراد حامل پیش جهش هستند) و این که چرا بعضی زنان خاص حامل بیمار می‌شوند (این افراد جهش‌های کامل را به ارث برده‌اند) هستند.

#### روند بیماری‌زایی

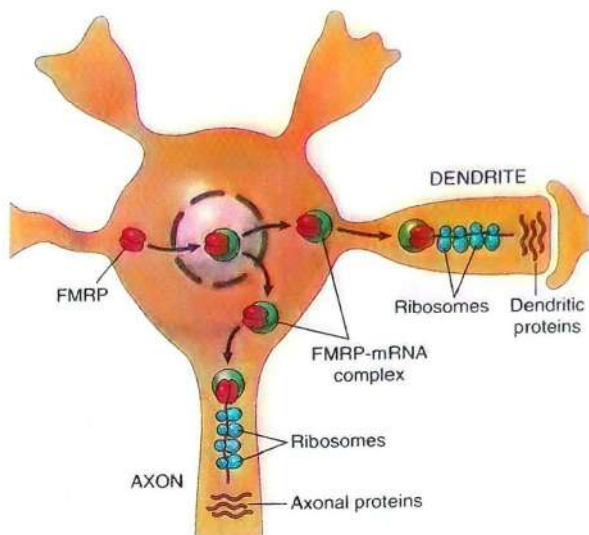
پایه و اساس مولکولی سندرم X شکننده در حال کشف شدن است و با خاموشی فرآورده ژن *FMR1* (که پروتئین عقب‌ماندگی ذهنی خانوادگی (FMRP) است) ارتباط دارد. ژن طبیعی *FMR1* شامل تکرارهای CGG در منطقه ترجمه نشده ۵' است. هنگامی که تعداد تکرار تری‌نوکلئوپتیدی در ژن *FMR1* از حداکثر ۲۳۰ بار بیشتر شود، DNA کل منطقه ۵' ژن به طور غیرطبیعی متیله می‌شود. متیله شدن همچنین به سمت ناحیه

شکننده در یک کروموزوم ممکن است ویژگی‌های اختلال شناختی خفیف یا سایر اختلالات رفتاری را از خود بروز دهند. حدود ۲۰ درصد از این افراد، ویژگی‌های نارسایی تولیدمثل زودرس را نشان می‌دهند (مراجعه به مبحث ذیل). وجود علائم در زنان حامل (گرچه خفیف)، در بیماری‌های وابسته به X مغلوب، غیر معمول است.

• پیش‌بینی<sup>۱</sup>. این کلمه به پدیده‌ای باز می‌گردد که به علت آن مشخصات بالینی سندرم X شکننده با هر نسل پی‌درپی بدتر می‌شود. مثل اینکه جهش در حالیکه از فردی به نوه‌ها و فرزندان نوه‌ها انتقال می‌یابد، به طور فزاینده‌ای مخرب‌تر می‌شود.

این مشخصات غیرعادی به طبیعت پویای این جهش وابسته است. در جمعیت طبیعی تعداد تکرار توالی CGG در ژن *FMR1* کم و در حدود میانگین ۲۹ عدد است. در حالی که افراد مبتلا ۲۰۰ تا ۴۰۰۰ تکرار دارند. این "جهش‌های کامل" از یک دوره بینابینی پیش‌جهشی با ۵۲ تا ۲۰۰ تکرار CGG ایجاد شده‌اند. زن‌ها و مردهای ناقل حامل پیش جهش‌ها هستند. در

1- anticipation



شکل ۷-۱۸ الگوی عملکرد پروتئین عقب ماندگی ذهنی در اعصاب (FMRP). FMRP نقش مهمی در تنظیم ترجمه پروتئین های آکسونی بازی می کند. این پروتئین ها که به صورت منطقه ای تولید می شوند نقش های متفاوتی در ریز محیط سیناپس بازی می کنند.

راه انداز ژن گسترش می یابد که منجر به سرکوب ترجمه *FMR1* می شود. به نظر می رسد غیبت FMRP به علت ایجاد تغییرات فنوتیپی باشد. FMRP به طور گسترده ای در بافت های طبیعی بیان می شود ولی مقادیر حد اکثری آن در مغز و بیضه پیدا می شود. شواهد فعلی پیشنهاد می دهند که FMRP یک پروتئین متصل شونده به RNA است که از سیتوپلاسم به هسته منتقل می شود، در آنجا به mRNA مخصوصی متصل شده و آنها را به آکسون ها و دندریت ها منتقل می کند (شکل ۷-۱۸). در سیناپس مجموعه FMRP و mRNA نقش حیاتی در تنظیم ترجمه mRNA های خاص را ایفا می کنند. به نظر می رسد فقدان این "حامل" بسیار هماهنگ علت سندرم X شکننده باشد.

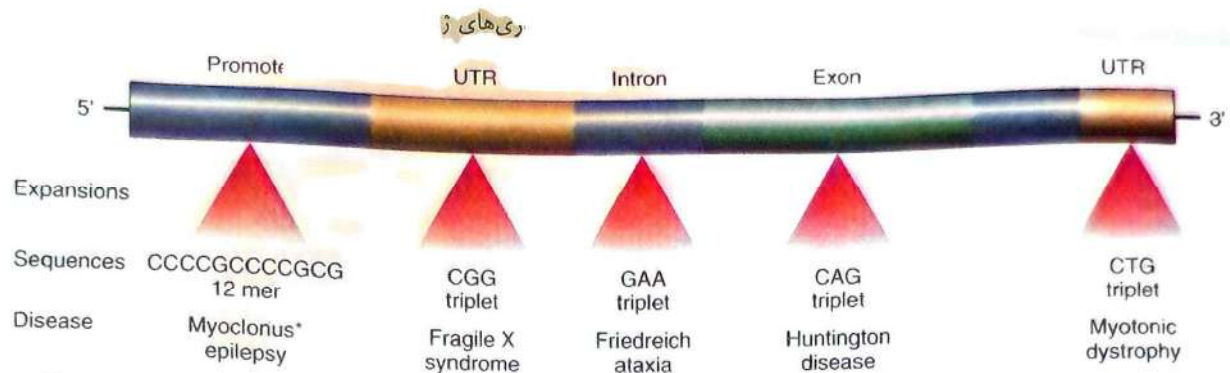
### آتاکسی / ترمور X شکننده

گرچه پیش جهش های CGG در ژن *FMR1* در ابتدا بی ضرر فرض می شوند، می توانند بیماری ای را ایجاد کنند که به علت مکانیسم دخیل در به دست آوردن عملکرد سمی، از نظر فنوتیپی با سندرم X شکننده متفاوت است. این بیماری هنگامی شناخته شد که متوجه شدند که حدود ۲۰٪ زنانی که پیش جهش را حمل می کنند (زنان حامل)، اختلال شناختی خفیف و نارسایی زودرس تخمدان (قبل از ۴۰ سالگی) بروز می دهند، و بیش از ۵۰٪ مردان حامل پیش جهش (مردان ناقل)، دچار سندرم نورودژنراتیو پیشرونده ای در دهه ششم زندگی می شوند. این

سندرم که آتاکسی ترمور X شکننده نامیده می شوند، با ترمورهای فعالیتی و آتاکسی مخچه ای مشخص می شود و ممکن است به سمت پارکینسون پیشرفت کند.

چگونه پیش جهش ها موجب بیماری می شوند؟ در این بیماری، ژن *FMR1* به جای متیله شدن و خاموش شدن، به رونوشت برداری ادامه می دهد. mRNA های حاوی CGG که بدین ترتیب تشکیل می شوند "سمی" هستند. این ها در هسته تجمع یافته و انکلوژیون های داخل هسته ای تشکیل می دهند. در این فرایند، mRNA تجمع یافته، پروتئین های اتصالی RNA را به خدمت می گیرند. شاید تجمع این پروتئین ها در محل غیرطبیعی منجر به وقایعی شود که برای سلول سمی هستند. همان طور که گفته شد علاوه بر سندرم X شکننده بسیاری از بیماری های دیگر نورودژنراتیو مرتبط با گسترش تکرار سه نوکلئوتیدی شناخته شده اند. تعدادی از اصول کلی آن در این جا بیان می شوند:

- در تمام موارد عملکرد ژن به علت گسترش تکرارها تغییر می یابد، ولی حد آستانه دقیقی که پیش بینی کند بیش جهش در چه زمانی به جهش کامل تبدیل می شود در هر اختلال متفاوت است.
- با این که گسترش در سندرم X شکننده در حین اووژنیز رخ می دهد، در بقیه اختلالات مثل بیماری هانتینگتون پیش جهش ها در حین اسپرماتوژنیز به جهش کامل تبدیل می شوند.
- گسترش می تواند هر قسمتی از ژن را درگیر کند و محدوده ممکن می تواند به دو دسته محدودتر تقسیم شود: آنهایی که مناطق ترجمه نشده را تحت تاثیر قرار می دهند (مثل سندرم X شکننده) یا آنهایی که در مناطق کدکننده اتفاق می افتند (مثل بیماری هانتینگتون) (شکل ۷-۱۹). وقتی جهش ها منطقه غیر کدکننده را مبتلا می کنند، به این علت که ساخت پروتئین سرکوب شده است (مثل FMRP) یک "عدم عملکرد" وجود دارد. در مقایسه، جهش هایی که قسمت های ترجمه شدن ژن را درگیر می کنند باعث ایجاد پروتئین های بد تا خورده می شوند که این مسئله با عملکرد طبیعی پروتئین تداخل دارد (بیماری هانتینگتون). بسیاری از این جهش های "مضر عملکرد" شامل تکرارهای CAG هستند. این تکرارها قطعات پلی گلوتامین را کد می کنند و بیماری ناشی از آن گاهی به عنوان "بیماری پلی گلوتامین" نامیده می شود و به طور اولیه دستگاه عصبی را تحت تاثیر قرار می دهد. انباشت پروتئین های بد تا خورده در تجمعاتی داخل سیتوپلاسم مشخصه شایع این گونه بیماری ها است.



شکل ۷-۱۹ محل‌های گسترش و توالی‌های گرفتار در بیماری‌های منتخب ناشی از جهش‌های تکرار نوکلئوتیدی. UTR، ناحیه ترجمه نشده. گرچه این بیماری به طرز محکمی در دسته بیماری‌های ناشی از جهش‌های تکرار نوکلئوتیدی قرار نمی‌گیرد، صرع میوکلونوس پیشرونده همانند سایر بیماری‌ها در این گروه در اثر گسترش ارثی DNA به وجود می‌آید. قطعه گسترش یافته در ناحیه پیشرونده ژن قرار دارد.

توارث مادری مرتبط است. این ویژگی غیرعادی از این واقعیت ناشی می‌گردد که تخمک‌ها در درون سیتوپلاسم سرشار خود میتوکندری دارند، درحالی‌که اسپرماتوزوئیدها، اگر اصلاً میتوکندری داشته باشند، حاوی تعداد کمی از آنها می‌باشند. از این‌رو، محتوای DNA میتوکندریایی تخم تماماً از تخمک گرفته می‌شود. بدین ترتیب، مادران ژن‌های میتوکندریایی را به همه فرزندان خود، چه مذکر و چه مؤنث، انتقال می‌دهند؛ با این حال، باز هم دختران، و نه پسران، این DNA را به اعقاب خود منتقل می‌کنند.

بیماری‌های ایجادشده توسط جهش‌هایی در ژن‌های میتوکندریایی نادر هستند. از آنجا که DNA میتوکندری آنزیم‌های دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کدگذاری می‌کند، بیماری‌هایی که به علت جهش در این ژن‌ها ایجاد می‌شوند، اعضای را که وابستگی بیشتری به فسفوریلاسیون اکسیداتیو دارند (عضلات اسکلتی، قلب و مغز)، درگیر می‌کنند. نوروپاتی بینایی ارثی<sup>۱</sup> نمونه اصلی اختلالات در این گروه می‌باشد. این بیماری تخریبی - عصبی<sup>۲</sup> خود را به صورت از دست رفتن پیشرونده و دوطرفه دید مرکزی که پس از مدتی به کوری منجر می‌شود، نشان می‌دهد.

### بیماری‌های ایجاد شده توسط تغییر در مناطق نقش‌پذیر: سندرم‌های پرادر-ویلی<sup>۴</sup> و آنجلمن<sup>۵</sup>

همه انسان‌ها دو نسخه از هر ژن را، که بر روی کروموزوم‌های همولوگ مادری و پدری حمل می‌شوند، به ارث می‌برند (البته به غیر از کروموزوم‌های جنسی در مردان). معمولاً فرض را بر این قرار داده‌اند که هیچ تفاوتی میان ژن‌های همولوگ طبیعی

## خلاصه

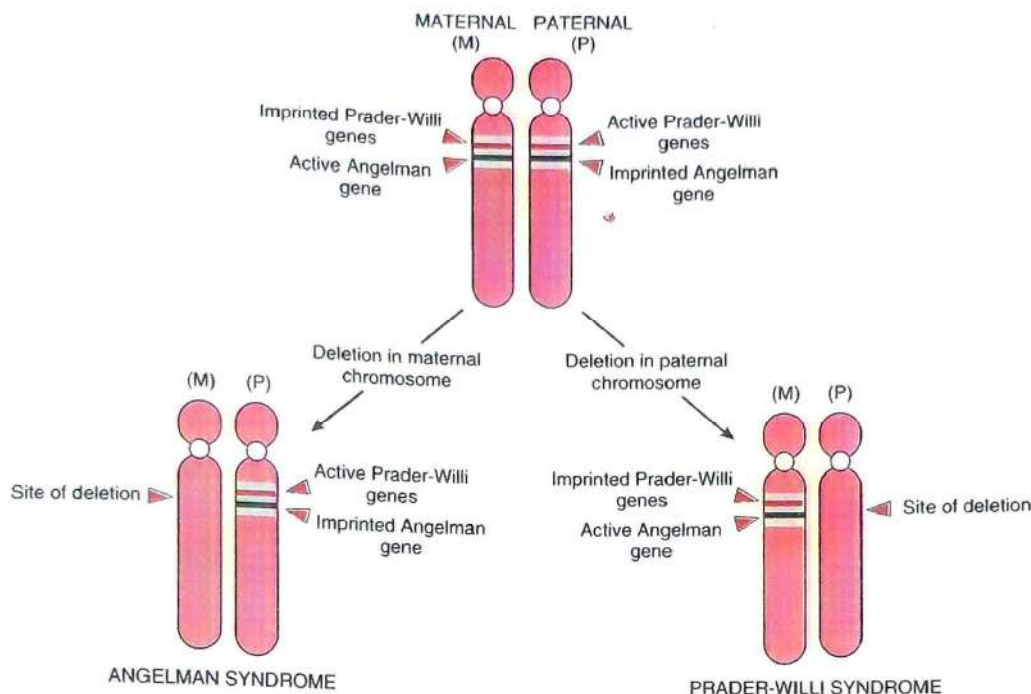
### سندرم X شکننده

- تقویت پاتولوژیک توالی‌های سه نوکلئوتیدی سبب جهش‌های فقدان عملکرد (سندرم X شکننده) یا جهش‌های افزایش عملکرد (بیماری هانتینگتون) می‌شود. اغلب چنین جهش‌هایی سبب اختلالات نورودژنراتیو می‌گردند.
- سندرم X شکننده حاصل از دست رفتن عملکرد *FMRI* است و با عقب ماندگی ذهنی، بزرگی بیضه‌ها و ویژگی‌های غیرطبیعی صورت مشخص می‌شود.
- در جمعیت طبیعی حدود ۲۹ توالی تکرار CGC از ژن *EMRI* وجود دارد. مردان و زنان حاصل پیش جهش حاد با ۵۲ تا ۲۰۰ تکرار CGC را حمل می‌کنند که خود می‌تواند به ۴۰۰۰ تکرار در مرحله اووژنز بینجامد (جهش کامل). هنگامی که جهش‌های کامل به زاده‌های بعدی منتقل شوند، سندرم X شکننده رخ می‌دهد.
- آتاکسی/ترمورX شکننده در اثر بیان ژن *FMRI* حاوی بیش جهش در بعضی زنان و مردان به وجود می‌آید. تجمع mRNA مربوطه در هسته به پروتئین‌های خاصی که برای عملکرد طبیعی نورون‌ها ضروری هستند، متصل شده و آنها را گرد هم می‌آورد.

### بیماری‌های ایجادشده توسط جهش‌هایی در ژن‌های میتوکندریایی

میتوکندری‌ها حاوی چندین ژن می‌باشند که آنزیم‌های دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کد می‌کنند. تفاوت تواریت DNA میتوکندریایی و تواریت DNA هسته‌ای در این است که اولی با

1- Leber's hereditary optic neuropathy  
2- neurodegenerative  
3- Imprinted regions  
4- Prader-will syndrome  
5- Angelman syndrome



شکل ۲۰-۷ نمای ترسیمی سندرم های آنجلمن و پرادر - ویلی.

کرد [یعنی،  $\Delta(15)(q11;q13)$ ]. در بسیاری از بیمارانی که فاقد یک ناهنجاری سیتوژنتیکی قابل ردیابی هستند، آنالیز FISH حذف های کوچکتری را در درون همان ناحیه آشکار می سازد. جالب است که در همه موارد این حذف کروموزوم ۱۵ گرفته شده از پدر را مبتلا می سازد. برخلاف سندرم پرادر - ویلی، مبتلایان به سندرم آنجلمن، که از نظر فنوتیپی متمایز می باشد، با حذفی در همان ناحیه کروموزومی اما برگرفته از مادران شان، متولد می شوند. مبتلایان به سندرم آنجلمن نیز از نظر ذهنی عقب مانده هستند، اما علاوه بر آن با راه رفتن آتاکسیک<sup>۲</sup>، تشنج، و خنده بیجا خود را نشان می دهند. به خاطر این خنده و آتاکسی، این سندرم، سندرم عروسک شاد خیمه شب بازی<sup>۴</sup> نیز نامیده می شود. مقایسه این دو سندرم به روشنی اثرات «والد منشأ» را بر کارکرد ژن نشان می دهد. اگر همه ژن های پدری و مادری موجود در درون کروموزوم ۱۵ به شیوه ای یکسان بروز می یافتند، انتظار می رفت که ویژگی های بالینی ناشی از این حذف ها، صرف نظر از خاستگاه والدی کروموزوم ۱۵، یکسان باشند.

اساس مولکولی این دو سندرم را می توان در زمینه نقش پذیری درک کرد (شکل ۲۰-۷). معتقدند که گروهی از ژن های کروموزوم مادری ۱۵q12 دچار نقش پذیری می شوند (و

برگرفته از مادر یا پدر وجود ندارد. درواقع، این مطلب درباره بسیاری از ژن ها صحت دارد. با این حال، امروزه ثابت شده است که در برخی ژن ها، تفاوت هایی کارکردی میان ژن های مادری و پدری وجود دارند. این تفاوت ها برخاسته از فرآیندی اپی ژنتیکی موسوم به نقش پذیری ژنومی می باشند، که از طریق آن برخی ژن ها در خلال گامت زایی پدری و مادری به گونه ای متمایزکننده غیرفعال می شوند. به این ترتیب، نقش پذیری مادری به مسکوت شدن نسخه برداری از آلل مادری اطلاق می شود، در حالی که نقش پذیری پدری به معنای غیرفعال شدن آلل پدری است. در سطح مولکولی، نقش پذیری با متیلاسیون راه انداز ژن و حوادث مرتبط با آن مثل تعدیل پروتئین های هیستونی متصل به DNA در ارتباط است. اثر کلی این موارد خاموشی ژن است. نقش پذیری در تخمک یا اسپرم رخ می دهد و سپس به گونه ثابتی به تمام سلول های سوماتیک حاصل از سلول تخم انتقال می یابد.

نقش پذیری ژنومی به بهترین وجه از طریق بررسی دو اختلال ژنتیکی ناشایع توضیح داده می شود: سندرم پرادر - ویلی و سندرم آنجلمن.

مشخصه سندرم پرادر - ویلی عقب ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوتونی<sup>۱</sup>، چاقی، کوچک بودن دست از مچ به پایین<sup>۱</sup> و پا از مچ به پایین<sup>۱</sup>، و هیپوگنادیسم است. در ۷۵-۶۰٪ موارد، می توان یک حذف بینابینی نوار q12 را در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ ردیابی

1- hypotonia  
3- ataxic gait

2- deletion  
4- happy puppet syndrome

یک جفت از یک والد، دیزومی تک‌والدی نامیده می‌شود. اثر نهایی این حالت نیز مشابه موارد قبل است (یعنی بیمار فاقد یک مجموعه عملکردی از ژن‌های کروموزوم ۱۵ پدری [که دچار نقش‌پذیری نشده باشند] است). سندرم آنجلمن، همان‌گونه که انتظار می‌رود، همچنین می‌تواند در نتیجه دیزومی تک‌والدی کروموزوم ۱۵ پدری ایجاد شود.

### خلاصه

#### نقش‌پذیری ژنومی

- نقش‌پذیری به خاموش شدن رونویسی نسخه‌های مادری یا پدری برخی ژن‌های خاص در هنگام گامت‌زایی اطلاق می‌شود. برای چنین ژن‌هایی تنها یک نسخه عملکردی در هر فرد موجود می‌باشد. فقدان آلل عملکردی (نه آلل نقش‌پذیر) توسط حذف سبب ایجاد بیماری می‌شود.
- سندرم پرادر - ویلی حاصل حذف کروموزوم پدری 15q12 بوده و با عقب‌ماندگی ذهنی، قامت کوتاه، هیپوتونی، چاقی و هیپوگنادیسم مشخص می‌شود.
- سندرم آنجلمن حاصل حذف ناحیه کروموزوم‌های مادری 15q12 بوده و با عقب‌ماندگی ذهنی، اختلال تعادل، تشنج و خنده‌های نامتناسب بروز می‌کند.

در نتیجه مسکوت می‌مانند)، و بنابراین تنها آلل‌های دارای عملکرد به وسیله کروموزوم پدری تأمین می‌شوند. هنگامی که این ژن‌ها در نتیجه بروز حذف (در کروموزوم پدری) از بین می‌روند، بیمار به سندرم پرادر - ویلی مبتلا می‌شود. در میان مجموعه ژن‌هایی که در سندرم پرادر - ویلی حذف می‌شوند، باور بر این است که متحمل‌ترین مجرم، دسته ژنی است که RNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA) متعددی را رمزگذاری می‌کند. این RNAها در فرایند RNA پیام‌رسان دخیل هستند. به عکس، یک ژن مجزا که در همان ناحیه کروموزوم ۱۵ قرار دارد (UBE3A)، بر روی کروموزوم پدری دچار نقش‌پذیری می‌گردد. فقط آللی از این ژن که منشأ مادری دارد در حالت طبیعی فعال است. UBE3A نوعی یوبی‌کوئیتین لیگاز را رمزگذاری می‌کند؛ که خانواده‌ای از آنزیم‌ها هستند که سایر پروتئین‌های سلولی را از طریق افزودن بخش‌های یوبی‌کوئیتین برای تجزیه پروتئازومی رمزگذاری کنند (فصل ۱). به صورت طبیعی، تنها آلل مادری ژن فعال است. حذف این ژن مادری بر روی کروموزوم ۱۵ منجر به سندرم آنجلمن می‌شود. تظاهرات نورولوژیک آنجلمن اساساً در اثر عدم بیان UBE3A در نواحی خاصی از مغز به وجود می‌آیند. مطالعات مولکولی بیماران مبتلا به سندرم پرادر - ویلی که از نظر سیتوژنتیکی طبیعی هستند، نشان داده است که در برخی از موارد، هر دو کروموزوم ۱۵ که دارای ساختاری طبیعی هستند از مادر منشأ گرفته‌اند. به ارث رسیدن هر دو کروموزوم متعلق به

### بیماری‌های کودکان

این فصل شرح داده نمی‌شوند، بلکه تنها تعداد اندک و منتخبی که شایع‌تر هستند، تشریح می‌گردند. هرچند اصول عمومی بیماری‌های نئوپلاستیک و تومورهای خاص در سایر فصول مورد بحث قرار گرفته‌اند، اما تعداد کمی از تومورهای کودکان شرح داده می‌شوند تا تفاوت‌های موجود میان نئوپلاسم‌های کودکان و بزرگسالان روشن شوند.

#### ناهنجاری‌های مادرزادی

ناهنجاری‌های مادرزادی را می‌توان به صورت نقائصی ساختاری که در بدو تولد وجود دارند تعریف نمود، هر چند برخی، از قبیل نقائص قلبی و آنومالی‌های کلیوی، ممکن است تا سال‌ها بعد از نظر بالینی آشکار نشوند. همان‌گونه که از بحث آتی معلوم خواهد

همان‌گونه که پیشتر ذکر و با چند مثال نشان داده شد، بسیاری از بیماری‌های شیرخوارگی و کودکی خاستگاه ژنتیکی دارند. سایرین، هرچند ژنتیکی نیستند، یا منحصر به کودکان بوده و یا اشکال متمایز خود را در این مرحله از عمر پیدا می‌کنند و بنابراین در خور نام بیماری‌های مربوط به کودکان<sup>۱</sup> می‌باشند. طی هر مرحله از تکامل، شیرخواران و کودکان، قربانی گروه تا حدی متفاوتی از بیماری‌ها می‌شوند (جدول ۵-۷). واضح است که، بیماری‌های شیرخوارگی (یعنی، سال اول عمر) بالاترین خطر مرگ‌ومیر را ایجاد می‌کنند. طی این مرحله، دوره نوزادی<sup>۲</sup> (۴ هفته اول عمر) قطعاً پرخطرترین زمان است.

پس از آن که شیرخوار سال اول عمر را به سلامت پشت‌سر گذاشت، دورنما به میزان چشمگیری روشن‌تر می‌شود. با این حال، ملاحظه این نکته هشیارکننده است که بین سنین ۱ سالگی و ۱۴ سالگی، آسیب‌های ناشی از تصادفات علت اصلی مرگ می‌باشند. همه بیماری‌های نام برده شده در جدول ۵-۷ در

1- pediatric disease

2- neonatal period

## جدول ۵-۷ علل مرگ براساس سن

علل*	میزان*
زیر یک سال	۵۸۲/۱
ناهنجاری‌های مادرزادی، از شکل افتادگی‌ها و اختلالات کروموزومی	
اختلالات مرتبط با بارداری کوتاه‌مدت و وزن کم هنگام تولد	
سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)	
نوزاد مبتلا به عوارض مادری بارداری	
نوزاد مبتلا به عوارض جفتی، بند ناف و غشاهای جفتی	
تصادفات (آسیب‌های غیر عمدی)	
سپسیس باکتریایی نوزاد	
سندرم زجر تنفسی نوزاد	
بیماری‌های دستگاه گردش خون	
خونریزی نوزادی	

۱-۴ سال	۲۴
تصادفات (آسیب‌های غیر عمدی)	
ناهنجاری‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها، اختلالات کروموزومی	
آدم‌کشی و تجاوز	
نئوپلاسم‌های بدخیم	
بیماری‌های قلب #	

۵-۹ سال	۱۲/۵
تصادفات (آسیب‌های غیر عمدی)	
نئوپلاسم‌های بدخیم	
ناهنجاری‌های مادرزادی و اختلالات کروموزومی	
آدم‌کشی و تجاوز	
بیماری‌های قلب	

۱۰-۱۴ سال	۱۵/۷
تصادفات (آسیب‌های غیر عمدی)	
نئوپلاسم‌های بدخیم	
آدم‌کشی و تجاوز	
آسیب عمدی (خودکشی)	
ناهنجاری‌های مادرزادی، از شکل افتادگی‌ها و اختلالات کروموزومی	

\* علل به ترتیب شیوع فهرست شده‌اند. تمام علل و میزان براساس آمار ۲۰۰۸ (نهایی) و ۲۰۰۹ (مقدماتی) می‌باشد.

٪ درصد‌ها به صورت در ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت تمام علل در هر گروه سنی بیان شده‌اند.

# بیماری‌های قلبی به غیر از بیماری‌های مادرزادی قلبی

شد، اصطلاح مادرزادی به معنای وجود یک اساس ژنتیکی برای نقائص مادرزادی نبوده یا آن را منتفی نمی‌سازد. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۲۰,۰۰۰ کودک دچار نقص در زمان تولد با بروز ۱ در ۳۳ نفر هر سال در ایالات متحده به دنیا می‌آیند. همان‌گونه که در جدول ۵-۷ نشان داده شده است، ناهنجاری‌های مادرزادی از علل عمده مرگ‌ومیر شیرخواران می‌باشند. به علاوه، اینها همچنان از علل چشمگیر ناخوشی، از کارافتادگی و مرگ در سراسر سال‌های اولیه عمر می‌باشند.

پیش از شرح سبب‌شناسی و بیماری‌زایی ناهنجاری‌های مادرزادی، لازم است برخی اصطلاحات مورد استفاده جهت توصیف خطاهای ایجاد شده در ریخت‌زایی<sup>۱</sup> را تعریف نماییم.

- ناهنجاری‌ها خطاهایی اولیه در ریخت‌زایی هستند. به عبارت دیگر، در این حالتها یک فرآیند ذاتی غیرطبیعی مربوط به تکامل وجود دارد. ناهنجاری‌ها معمولاً چندعاملی هستند، و در نتیجه نقص یک ژن واحد یا یک کروموزوم ایجاد نمی‌شوند. اینها ممکن است به صورت چندالگو خود را نشان دهند. برخی، از قبیل بیماری‌های مادرزادی قلب، دستگاه‌های منفردی از بدن را درگیر می‌کنند، در حالی که در سایر موارد ناهنجاری‌های متعدد درگیرکننده اندام‌ها و بافت‌های بسیار ممکن است توأماً وجود داشته باشند (شکل ۲۱-۷).

- ازهم‌گسیختگی‌ها<sup>۲</sup>، از تخریب ثانویه یک اندام یا ناحیه ای از بدن که قبلاً از نظر تکاملی طبیعی بوده است ناشی می‌شوند. بنابراین، برخلاف ناهنجاری‌ها، ازهم‌گسیختگی‌ها در نتیجه یک آشفتگی خارجی در روند ریخت‌زایی رخ می‌دهند. نوارهای آمیوتیک<sup>۳</sup>، که به معنای پارگی آمیون همراه با شکل‌گیری «نوارها»یی در نتیجه این پارگی که قسمتهایی از جنین در حال تکامل را دربرگرفته، تحت فشار قرار داده یا به آن متصل می‌شوند می‌باشد، نمونه کلاسیک یک ازهم‌گسیختگی است (شکل ۲۲-۷). انواعی از عوامل محیطی می‌توانند منجر به ازهم‌گسیختگی شوند (به قسمت‌های بعدی توجه کنید). از هم‌گسیختگی‌ها توارث‌پذیر نبوده و از این‌رو با خطر عود در آبستنی‌های بعدی مرتبط نیستند.

- از شکل افتادگی‌ها<sup>۴</sup>، همانند ازهم‌گسیختگی‌ها، نمایانگر یک اختلال خارجی در تکامل هستند، و نه یک خطای ذاتی در ریخت‌زایی. از شکل افتادگی‌ها مشکلات شایعی هستند و حدوداً ۲٪ از شیرخواران تازه به دنیا آمده را به درجات متغیر

1- morphogenesis  
3- amniotic bands

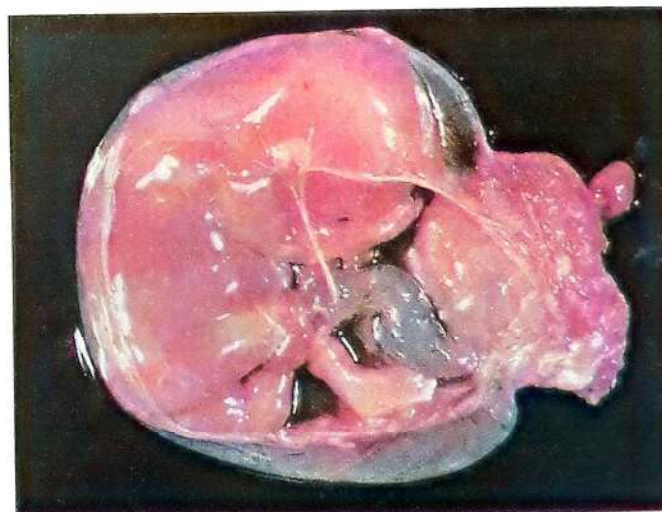
2- disruptions  
4- deformations



شکل ۲۱-۷ شدت ناهنجاری‌های انسان از حالت جزئی تا کشنده متفاوت است. (A) پلی‌داکتیلی (وجود یک یا چند انگشت اضافی) و سین‌داکتیلی (به هم چسبیدن انگشتان)، اگر به تنهایی رخ دهند، پی‌آمدهای عملکردی اندکی دارند. (B) به همین ترتیب، شکاف لب (لب‌شکری)، با یا بدون کام‌شکری همراه، اگر به صورت یک ناهنجاری جداگانه و تنها رخ دهد یا حیات سازگار خواهد بود؛ با این حال، در این مورد، این کودک به یک سندرم ناهنجاری زمینه‌ای مبتلا بود (تری‌زومی ۱۳) و به علت نقائص قلبی شدید فوت کرد. (C) نوزاد مرده به دنیا آمده نمایانگر یک ناهنجاری شدید و اساساً کشنده است که در آن، ساختمان‌های میانی صورت در هم ادغام شده و یا بد شکل گرفته‌اند؛ تقریباً در تمام موارد، این میزان از اختلال ریخت‌زایی خارجی با ناهنجاری‌های شدید داخلی نظیر اختلال تکامل مغز و نقائص قلبی همراه است.

۳۵ و ۳۸ آبستنی، افزایش سریع در اندازه جنین از رشد رحم پیشی گرفته و همچنین مقدار نسبی مایع آمنیوتیک (که در حالت طبیعی به عنوان یک بالشتک عمل می‌کند) کاهش می‌یابد. بدین ترتیب، حتی جنین طبیعی نیز در معرض درجاتی از محدودیت رحمی قرار دارد. با این حال، چندین عامل احتمال تحت فشار قرارگیری بیش از حد جنین را افزایش می‌دهند، شامل وضعیت‌های مادری از قبیل آبستنی اول، رحم کوچک، رحم دچار ناهنجاری (دوشاخ)<sup>۱</sup>، و لیومیوم‌ها. عوامل مربوط به جنین، از قبیل وجود جنین‌های چندگانه، الیگوهیدرآمنیوس، و نمایش<sup>۲</sup> غیرطبیعی جنینی، نیز ممکن است دخالت داشته باشند.

توالی<sup>۳</sup> به آنومالی‌های مادرزادی چندگانه‌ای اطلاق می‌شود که از اثرات ثانویه یک ناهنجاری متمرکز و احد در اندام‌زایی<sup>۴</sup> ناشی می‌شوند. رویداد آغازکننده ممکن است یک ناهنجاری، از شکل افتادگی، یا یک ازهم‌گسیختگی باشد. یک نمونه عالی از این مطلب توالی الیگوهیدرآمنیوس<sup>۵</sup> (یا پوتر<sup>۶</sup>) می‌باشد (شکل ۲۳A-۷). الیگوهیدرآمنیوس، که بر کاهش مایع آمنیوتیک دلالت دارد، ممکن است توسط انواع ناهنجاری‌های غیرمرتبط مادری، جفتی، یا جنینی ایجاد شود. نشأت مزمن مایع آمنیوتیک به علت پارگی آمنیون،



شکل ۲۲-۷ نوارهای آمنیوتیک یکی از علل شایع ازهم‌گسیختگی هستند. در مثال نشان داده‌شده جفت در سمت راست دیاگرام است و نوارهای آمنیون که از بخش بالایی کیسه آمنیون پای جنین را دور زده‌اند، توجه کنید.

مبتلا می‌سازند. آنچه در بیماری‌زایی از شکل افتادگی‌ها اساسی است تحت فشار قرارگیری متمرکز یا فراگیر جنین در حال رشد توسط نیروهای بیومکانیکی غیرطبیعی است، که سرانجام به بروز انواع ناهنجاری‌های ساختاری منجر می‌شود. شایع‌ترین عامل زمینه‌ای مسؤول بروز از شکل افتادگی‌ها، محدودیت رحمی است. بین هفته‌های

1- bicornuate

3- sequence

5- oligohydramnios

2- presentation

4- organogenesis

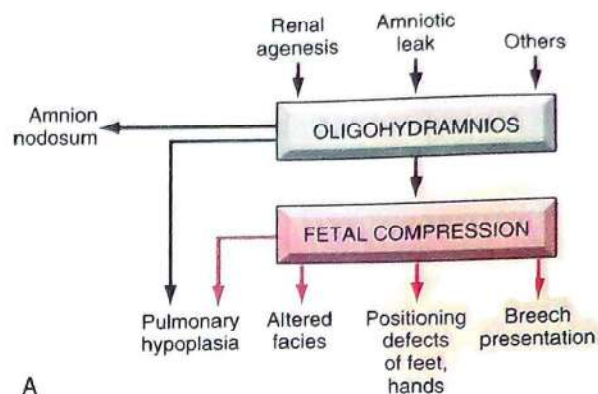
6- Potter

کرده باشند. رشد جدار قفسه سینه و ریه‌ها که در آن محصور می‌باشند نیز، گاه تا حدی که دیگر بقاء ممکن نیست، مختل می‌شود. اگر ارتباط رویان شناختی میان این نقائص و رویداد آغازگر مربوطه شناسایی نشود، ممکن است یک توالی با یک سندرم ناهنجاری اشتباه گرفته شود.

- سندرم ناهنجاری به وجود چندین نقص که نمی‌توان آنها را براساس یک خطای آغازکننده متمرکز واحد در ریکترایی توجه نمود اطلاق می‌شود. سندرم‌ها در بیشتر موارد توسط یک عامل مسبب واحد (مثلاً، عفونت ویروسی یا یک ناهنجاری کروموزومی خاص) که همزمان چندین بافت را مبتلا می‌سازد ایجاد می‌شوند.
- علاوه بر تعاریف کلی نام برده شده در بالا، برخی اصطلاحات عمومی به ناهنجاری‌های اختصاصی اندام اطلاق می‌شوند. آژنزی به فقدان کامل یک اندام یا شکل ابتدایی آن اطلاق می‌شود؛ آپلازی<sup>۲</sup> و هیپوپلازی<sup>۳</sup> به ترتیب برای بیان تکامل ناکامل یا کمتر از حد طبیعی یک اندام به کار می‌روند؛ رشد نکردگی<sup>۴</sup> فقدان یک منفذ، معمولاً مربوط به یک اندام یا مجرای احشایی توخالی از قبیل روده‌ها یا مجاری صفراوی، را توصیف می‌کند.

#### سبب شناسی

علل شناخته شده ناهنجاری‌های انسانی را می‌توان به سه دسته عمده گروه‌بندی کرد: ژنتیکی، محیطی و چند عاملی (جدول ۶-۷). تقریباً نیمی از آنها هیچ‌گونه علت شناخته شده‌ای ندارند. علل ژنتیکی ناهنجاری‌ها شامل همه مکانیسم‌های قبلاً شرح داده شده بیماری ژنتیکی می‌باشند. عملاً همه سندرم‌های کروموزومی با ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط هستند. نمونه‌هایی از آنها شامل سندرم داون و سایر تریزومی‌ها، سندرم ترنر، و سندرم کلاین فelter می‌باشند. اکثر اختلالات کروموزومی در خلال گامت‌زایی ایجاد شده و از این‌رو خانوادگی نیستند. جهش‌های تک‌ژنی، که با توارث مندلی مشخص می‌شوند، ممکن است اساس ناهنجاری‌های عمده را تشکیل دهند. به عنوان مثال، هولوپروزنسفالی شایع‌ترین نقص تکاملی مغز قدامی و قسمت میانی صورت در انسان است (فصل ۲۳ را ببینید)؛ مسیرهای پیام‌رسانی Hedgehog نقش کلیدی در ریخت‌زایی این ساختارها ایفا می‌کنند و جهش‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد تک‌تک اجزاء این مسیر می‌شوند در خانواده‌های با سابقه هولوپروزانسفالی راجعه گزارش شده‌اند.



A



شکل ۲۳-۷ بیماری‌زایی توالی اولیگوهیدرآمنیوس (پوتر) (A) شیرخوار مبتلا به توالی اولیگوهیدرآمنیوس (پوتر). (B) نوزاد با توالی اولیگوهیدرآمنیوس (پوتر). به تخت شدن اجزاء چهره و پای بدشکل (Talipes equinovarus) توجه کنید.

نارسایی رحمی - جفتی ناشی از افزایش فشارخون یا توکسمی شدید در مادر، و آژنزی<sup>۱</sup> کلیوی در جنین (چرا که ادرار جنین از اجزاء اصلی تشکیل‌دهنده مایع آمنیوتیک است) همگی از علل الیگوهیدرآمنیوس می‌باشند. تحت فشار قرارگیری جنین که با الیگوهیدرآمنیوس قابل توجه مرتبط می‌باشد به نوبه خود به بروز فنوتیپی کلاسیک، شامل مسطح‌شدگی اجزاء چهره و ناهنجاری‌هایی در دست‌ها و پاها [هر دو از منج به پایین] از نظر وضعیت قرارگیری، در شیرخوار تازه به دنیا آمده منجر می‌شود (شکل ۲۳-۷B). مفاصل هیپ ممکن است دررفتگی پیدا

1- agenesis

2- aplasia

3- hypoplasia

4- atresia

توسط این عوامل ایجاد می‌شوند. فهرست این عوامل شامل تالیدومید؛ الکل؛ داروهای ضد تشنج؛ وارفارین (داروی خوراکی ضد انعقاد)؛ و اسید ۱۳-سیس -رتینوئیک، که در درمان آکنه شدید به کار می‌رود، می‌باشد. مثلاً، تالیدومید، که روزگاری در اروپا به عنوان یک آرام‌بخش به کار می‌رفت (و در حال حاضر برای درمان انواع خاصی از سرطان به کار می‌رود) باعث میزان فوق‌العاده بالایی (۸۰-۵۰٪) از ناهنجاری‌های اندام شد. الکل، که شاید عاملی باشد که امروزه بیش از همه استفاده می‌شود، یک تراتوژن مهم محیطی است. شیرخواران مبتلا، کندی رشد قبل و بعد از تولد، ناهنجاری‌های صورت (میکروسفالی، کوتاه‌بودن شکاف‌های پلکی، هیپوپلازی ماگزیلا)، و اختلالات روانی - حرکتی را از خود نشان می‌دهند. این موارد را روی‌هم‌رفته سندرم الکل جنینی نامگذاری می‌کنند. در حالی که تراتوژن‌بودن نیکوتین مشتق از دود سیگار هنوز به‌طور قطع ثابت نشده است، ولی در زنان حامله‌ای که سیگار می‌کشند میزان بروز بالایی از سقط‌های خودبه‌خودی، زایمان زودرس، و ناهنجاری‌های جفت مشاهده می‌شود. نوزادان مادران سیگاری غالباً در هنگام تولد وزن کمی داشته و ممکن است مستعد سندرم مرگ ناگهانی نوزاد (SIDS) باشند. در پرتو این یافته‌ها، بهتر است به‌طور کلی در تمام طول حاملگی از تماس با نیکوتین خودداری شود. از میان مشکلات مربوط به مادر که در جدول ۷-۶ فهرست شده‌اند، دیابت شیرین عنوان شایعی است، و علی‌رغم پیشرفت‌های حاصله در نظارت‌های مامایی و کنترل گلوکز در دوران بارداری، میزان بروز مالفورسیون‌های عمده در نوزادان مادران دیابتی در اکثر مطالعات همچنان بین ۶ تا ۱۰ درصد باقی مانده است. هیپیرانسولینمی جنین ناشی از هیپرگلیسمی مادر، سبب ماکروزومی (بزرگی جنه) جنین می‌شود (شامل ارگانومگالی و افزایش توده چربی و عضله بدن)؛ ناهنجاری‌های قلبی، نقائص لوله عصبی، و سایر ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی، برخی از ناهنجاری‌های عمده‌ای هستند که در امبریوپاتی دیابتی مشاهده می‌شوند.

وراثت چندعاملی، که به معنی تعامل بین اثرات محیطی با دو یا چند ژن با تأثیر کم می‌باشد، شایع‌ترین علت ژنتیکی ناهنجاری‌های مادرزادی است. در این دسته، برخی ناهنجاری‌های نسبتاً شایع از جمله کام و لب شکافدار و نقائص لوله عصبی قرار دارند. اهمیت اثرات محیطی روی وراثت چند عاملی با توجه به کاهش قابل ملاحظه بروز نقائص لوله عصبی در اثر دریافت فولیک اسید در رژیم غذایی قبل از بارداری، برجسته می‌شود. خطر عود مجدد و شکل انتقال اختلالات چند عاملی در ابتدای این فصل مورد بحث قرار گرفتند.

جدول ۷-۶ علل ناهنجاری‌های مادرزادی در آدمی

علت	موالید زنده دچار ناهنجاری (%)
ژنتیکی	
ناهنجاری‌های کروموزومی	۱۰-۱۵
توارث مندلی	۲-۱۰
محیطی	
عفونت‌های مادری/جفتی	۲-۳
سرخچه	
توکسوپلاسموز	
سیفیلیس	
سیتومگالوویروس	
عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV)	
حالت‌های بیماری مادری	۶-۸
دیابت	
فنیل‌کتونوری	
آندوکرینوپاتی‌ها	
داروها و مواد شیمیایی	۱ ~
الکل	
آنتاگونیست‌های اسید فولیک	
آندروژن‌ها	
فنی‌توئین	
تالیدومید	
وارفارین	
اسید ۱۳-سیس رتینوئیک	
سایر مواد	
پرتودهی	۱ ~
چند عاملی	۲۰-۲۵
ناشناخته	۴۰-۶۰
* تولد زنده	

تأثیرات محیطی از قبیل عفونت‌های ویروسی، داروها، و پرتوتابی‌هایی که مادر طی آبستنی در معرض آنها قرار گرفته است، ممکن است باعث بروز ناهنجاری‌های جنینی شوند (عنوان "ناهنجاری" در این زمینه مناسب‌ترین است، چون از نظر تکنیکی، این ناهنجاری‌ها نمایانگر ازهم‌گسیختگی هستند). از میان عفونت‌های ویروسی نام برده‌شده در جدول ۷-۶، سرخچه در قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ از اهمیت بالاتری برخوردار بود. خوشبختانه سرخچه مادری و امبریوپاتی سرخچه حاصله در نتیجه ایمن‌سازی با واکسن سرخچه در کشورهای توسعه‌یافته عملاً ریشه‌کن شده‌اند. انواع داروها و مواد شیمیایی، تراتوژن پنداشته شده‌اند، اما شاید کمتر از ۱٪ از ناهنجاری‌های مادرزادی

## روند بیماریزایی

بیماریزایی ناهنجاری‌های مادرزادی پیچیده بوده و هنوز به خوبی درک نشده است. صرف نظر از عامل اتیولوژیک، دو اصل مهم و عمومی آسیب شناسی تکاملی با این موضوع مربوط می‌باشند:

۱. زمان بندی آسیب پیش از تولد اثر مهمی، هم بر وقوع و هم بر نوع ناهنجاری ایجاد شده، دارد. تکامل درون رحمی آدمی را می‌توان به دو مرحله تقسیم کرد: (۱) دوره رویانی، که ۹ هفته نخست آبستنی را اشغال می‌کند، و (۲) دوره جنینی، که هنگام تولد خاتمه می‌یابد.

• در اوایل دوره رویانی (۳ هفته نخست پس از باروری)، یک عامل آزاررسان یا به آن تعداد از سلول‌ها که برای ایجاد مرگ و سقط کافی است آسیب می‌رساند، یا تنها به تعداد کمی از سلول‌ها، که احتمالاً این امکان را برای رویان فراهم می‌سازد که بدون ابتلا به نقائص بهبود یابد. بین هفته‌های سوم و نهم رویان در برابر تراتوژن فوق العاده آسیب پذیر است؛ اوج حساسیت در طی این دوره بین هفته‌های چهارم و پنجم است. طی این دوره است که اندام‌ها در حال به وجود آمدن از لایه‌های سلول زایا می‌باشند.

• دوره جنینی که پس از اندام‌زایی می‌آید عمدتاً با رشد و رسیدگی بیشتر اندام‌ها، به همراه کاهش بسیار در آسیب پذیری در برابر عوامل تراتوژن، مشخص می‌شود. در عوض، جنین در برابر کندی رشد یا آسیب به اندام‌های از پیش شکل گرفته آسیب پذیر است. بنابراین، این امکان برای یک عامل تراتوژن مفروض وجود دارد که اگر قرارگیری در معرض آن در زمان‌های مختلفی از آبستنی رخ دهد، ناهنجاری‌های متفاوتی را ایجاد نماید.

۲. اثر متقابل پیچیده بین تراتوژن‌های محیطی و نقایص ژنتیکی داخلی با این حقیقت مثال زده می‌شوند که خصایص دیس مورفوژن ایجاد شده ناشی از زیان‌های محیطی اغلب می‌توانند با نقایص ژنتیکی در راه‌هایی که توسط این تراتوژن‌ها مورد هدف قرار گرفته‌اند تکرار شوند. چند مثال در ادامه آورده می‌شوند:

• سیکلوپامین یک تراتوژن گیاهی است. گوسفندان بارداری که با گیاهان حاوی سیکلوپامین تغذیه شده‌اند بره‌هایی به دنیا آورده‌اند که ناهنجاری سری - صورتی شدید شامل هولوپروز انسفال و سیکلویی داشته‌اند (به معنی یک چشم ادغام شده که منشأ اسم سیکلوپامین از همین جا است). این ترکیب یک بازدارنده قوی انتقال پیام Hedgehog در رویان است و همانطور که بیان شد جهش در ژن‌های

Hedgehog در زیرمجموعه جنین‌های با هولوپروزانسفال وجود دارد.

• اسید والپروئیک یک ضد صرع و تراتوژن شناخته شده است. این دارو بیان خانواده‌ای از عوامل رونویسی به نام پروتئین‌های هوموئیکس (HOX) که بسیار صرفه جویی می‌شوند و برای تکامل بسیار حیاتی هستند را مختل می‌کند. در ستون مهره‌ها پروتئین‌های HOX در طرح ریزی اندام، ستون مهره و ساختارهای سری - صورتی دخیل هستند، بنابراین غیرمنتظره نیست که جهش در خانواده ژنی HOX مسئول ناهنجاری‌های مادرزادی است که خصوصیات مشابه خصوصیات امبریوتای اسید والپروئیک دارند.

• رتینوئیک اسید *all-trans* که مشتق ویتامین A (رتینول) است برای تکامل طبیعی و تمایز ضروری است و فقدان آن در زمان تشکیل رویان باعث مجموعه‌ای از ناهنجاری‌ها می‌شود که دستگاه‌های عضوی متعدد شامل چشم‌ها، دستگاه ادراری - تناسلی، دستگاه قلبی عروقی، دیافراگم و ریه‌ها را دربر می‌گیرد (در مورد کمبود ویتامین A در دوران بعد از تولد فصل ۸ را ببینید). برعکس، قرار گرفتن بیش از اندازه در معرض اسید رتینوئیک نیز تراتوژن است. نوزادان متولد شده از مادرانی که به علت آکنه شدید با اسید رتینوئیک درمان می‌شدند فنوتیپ قابل پیش بینی داشتند (امبریوتای اسید رتینوئیک)، که این فنوتیپ شامل نقایص دستگاه عصبی مرکزی، قلب و نقایص سری - صورتی مثل شکاف کام و لب است. این مورد آخر می‌تواند از نقص تنظیم در اجزاء مسیر پیام رسانی فاکتور رشد تبدیلی بتا ( $TGF-\beta$ ) که در بیماریزایی دخیل است ایجاد شود. در موش‌هایی که حذف ژن *TGFB3* داشتند به طور مشابه شکاف کام ایجاد شد. این مسئله نیز به رابطه عملکردی بین تماس با تراتوژن‌ها و مسیرهای پیام رسانی به عنوان علت و معلول آنومالی‌های مادرزادی تأکید می‌کند.

## خلاصه

### ناهنجاری‌های مادرزادی

- ناهنجاری‌های مادرزادی حاصل اختلالات داخلی (ناهنجاری‌ها) و خارجی (بدشکلی‌ها، گسیختگی‌ها) هستند.
- ناهنجاری‌های مادرزادی می‌توانند به سبب عوامل ژنتیکی (اختلالات کروموزومی، جهش‌های ژنی)

سپرد. موارد مجموعه TORCH، توکسوپلازما (T)، سرخجه (R)،<sup>۵</sup> سیتومگالوویروس (C)، و ویروس هرپس (H)، یا تعدادی از سایر (O)<sup>۶</sup> میکروب‌ها از قبیل تریونما پالیدوم هستند. این عوامل با هم گروه‌بندی می‌شوند چرا که ممکن است تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی مشابهی داشته باشند. عفونت‌های TORCH که در مراحل ابتدایی بارداری رخ می‌دهند، عواقب مزمنی در کودک دارند که شامل محدودیت رشد، عقب‌ماندگی ذهنی، آب مروارید و ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی است. در حالی که عفونت‌هایی که در مراحل بعدی بارداری رخ می‌دهند سبب آسیب بافتی همراه با التهاب می‌گردند (انسفالیت، کوریورتنیت، بزرگی کبد و طحال، پنومونی و میوکاردیت). اخیراً، ویروس زیکا به عنوان عامل جدیدی ظاهر شده است که می‌تواند از زنان باردار به فرزندانشان منتقل شود و اثرات مخربی مانند میکروسفالی و آسیب مغزی بر آنها بگذارد.

### پیش‌رسی<sup>۷</sup> و کندی رشد درون رحمی

پیش‌رسی دومین علت مرگ‌ومیر نوزادان است (بعد از ناهنجاری‌های مادرزادی) و به معنای سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته می‌باشد. همان‌گونه که می‌توان انتظار داشت، آنهایی که پیش از اتمام آبستنی به دنیا می‌آیند، همچنین وزنی کمتر از حد طبیعی (< ۲۵۰۰g) دارند. عمده‌ترین عوامل خطر ساز برای پیش‌رسی عبارتند از پاره‌شدن پیش از موعد غشاهای، عفونت داخل رحمی که منجر به التهاب غشاهای جفتی می‌شود (کوریوآمניونیت)، ناهنجاری‌های ساختاری رحم، گردن رحم و جفت و چندقلویی (مثل حاملگی دوقلو). واضح است که کودکانی که پیش از کامل شدن دوره حاملگی متولد می‌شوند، نسبت به نوزادان تمام‌رس در معرض خطر بالاتر مرگ‌ومیر و موربیدیتی هستند. نارسی دستگاه‌های عضوی در شیرخواران پیش از موعد<sup>۸</sup> آنها را به ویژه در برابر چند عارضه آسیب‌پذیر می‌سازد، از جمله:

- بیماری غشاء هیالین (سندرم زجر تنفسی)
- انتروکولیت نکرودهنده (NEC)
- خونریزی بستر زایا و خونریزی داخل بطنی (فصل ۲۳).
- عوارض درازمدت شامل تأخیر تکاملی

محیطی (عفونت‌ها، داروها و الکل) و یا چند علتی باشند.

- زمان‌بندی آسیب پیش از تولد اثر مهمی بر میزان ناهنجاری مادرزادی دارد به صورتی که وقایع زودرس معمولاً اثرات بیشتری دارند.
- اثر متقابل بین عوامل ژنتیکی و محیطی ناهنجاری‌ها به کمک این حقیقت آشکار می‌شود که تراتوژن‌ها اغلب راه‌های انتقال پیامی را هدف قرار می‌دهند که (قبلاً) جهش در آنها به عنوان علتی برای ناهنجاری‌های مشابه گزارش شده است.

### عفونت‌های حول و حوش تولد<sup>۱</sup>

عفونت‌های جنین و نوزاد ممکن است از طریق گردن رحم (عفونت‌های بالارونده) یا از طریق جفت (عفونت‌های هماتولوژیک) کسب شوند.

- عفونت‌های ترانس سرویکال، یا بالارونده<sup>۲</sup>، مستلزم گسترش عفونت از مجرای گردن رحمی - واژنی بوده و ممکن است در درون رحم یا در خلال زایمان کسب شوند. بیشتر عفونت‌های باکتریایی (مثلاً، استرپتوکوک α-همولیتیک) و برخی عفونت‌های ویروسی (مثل، هرپس سیمپلکس) به این شیوه کسب می‌شوند. عموماً، جنین عفونت را از طریق «استنشاق» مایع آمنیوتیک عفونی به درون ریه‌ها یا از طریق عبور از یک مجرای زایمانی آلوده در طی زایمان، کسب می‌کند. عفونت جنینی معمولاً با التهاب غشاهای جفتی (کوریوآمنیونیت)<sup>۳</sup> و التهاب بند ناف (فونیزیت)<sup>۴</sup> مرتبط است. این روش گسترش معمولاً منجر به پنومونی و، در موارد شدید، سپسیس و مننژیت می‌گردد.
- عفونت‌های خلال جفتی با عبور از جفت از طریق پرزهای کوریونی به گردش خون جنینی دست می‌یابند و در هر زمانی از بارداری یا گاهی در مورد هیپاتیت B و ویروس نقص ایمنی در زمان زایمان از طریق گردش خون مادری - جنینی منتقل می‌گردند. اغلب انگل‌ها (از جمله توکسوپلازما و مالاریا) و عفونت‌های ویروسی و تعداد اندکی از عفونت‌های باکتریایی (نظیر لیستریا و تریونما) از طریق خون منتقل می‌شود. تظاهرات بالینی این عفونت‌ها بسیار متغیر است و تا حد زیادی به دوره بارداری و نوع میکروب درگیر بستگی دارد. مهمترین عفونت‌های خلال جفتی را می‌توان به راحتی با سرواژه «TORCH» به خاطر

1- perinatal infections

2- ascending

3- choriamnionitis

4- funisitis

5- Rubella

6- Other

7- prematurity

8- preterm

با اینکه نوزادان پیش از موعد، هنگام تولد وزن کمی دارند، ولی اگر وزن آنها با سن حاملگی تصحیح شود معمولاً متناسب خواهد بود. به عکس، تا یک سوم از شیرخوارانی که کمتر از ۲۵۰۰g وزن دارند سر موعد متولد می‌شوند و بنابراین به جای نارس بودن کمتر از حد طبیعی رشد کرده‌اند. این شیرخوارانی که نسبت به سن آبستنی کوچک هستند (SGA)<sup>۱</sup> دچار محدودیت رشد جنینی می‌باشند. هر چند در بسیاری از موارد علت دقیق FGR نامعلوم است، اما FGR ممکن است از ناهنجاری‌های جنینی، مادری یا جفتی ناشی شود.

• علل جنینی: این دسته شامل شرایطی است که رشد را علیرغم وجود منبع غذایی مادری مناسب مختل می‌سازند. اینها شامل اختلالات کروموزومی، ناهنجاری‌های مادرزادی، و عفونت‌های مادرزادی می‌باشند. اختلالات کروموزومی در ۱۷٪ جنین‌های دچار محدودیت رشد و ۶۶٪ جنین‌های مبتلا به ناهنجاری‌هایی که در سونوگرافی مستدل شده‌اند، دیده می‌شود. عفونت جنینی در همه نوزادان دچار محدودیت رشد باید مد نظر قرار گیرد و عفونت گروه TORCH را به عنوان یک علت شایع همیشه باید در نظر داشت (مطالب قبلی را ببینید). کندی رشد، اگر توسط عوامل درون‌زاد جنین ایجاد شده باشد، متقارن است (یعنی، همه دستگاه‌های عضوی را به طور یکسان مبتلا می‌سازد).

• علل جفتی: شامل هر عاملی که مسیر تأمین رحمی - جفتی را دچار لطمه سازد می‌گردد. این لطمه ممکن است از جفت سرراهی<sup>۲</sup> (لانه‌گزینی جفت در قسمتهای پایین رحم)، کنده‌شدن جفت (جداسدن جفت از دسیدوا به وسیله لخته پشت جفت)، یا انفارکتوس جفت، ناشی شود. در علل جفتی (و مادری) محدودیت رشد، کندی رشد نامتقارن است (یعنی، مغز نسبت به اندام‌های احشایی از قبیل کبد بیشتر مصون می‌ماند).

• عوامل مادری با اختلاف بسیار نسبت به سایر عوامل، شایع‌ترین علت نقص رشد در شیرخواران SGA می‌باشند. مثال‌های مهم شامل بیماری‌های عروقی از قبیل پره‌اکلامپسی ("توکسمی حاملگی") (فصل ۱۹) و افزایش مزمن فشارخون می‌باشند. دسته دیگری از بیماری‌های مادرزادی که به صورت روزافزونی در شرایط محدودیت رشد جنین شناسایی شده است بیماری‌های ارثی یا اکتسابی افزایش انعقادپذیری (مانند ترومبوفیلی‌ها) است (فصل ۴). فهرست سایر شرایط مادرزادی که سبب تولد نوزاد دچار محدودیت رشد می‌شوند، طولانی است اما برخی از تأثیرات قابل پیشگیری عبارتند از سوءاستفاده مادر از مخدرها،

مصرف الکل و سیگارکشیدن شدید، (بخاطر بیاورید که بسیاری از این علل مشابه در بیماری‌زایی ناهنجاری‌های مادرزادی نیز دخیلند). داروهایی که با همین روش سبب محدودیت رشد جنین می‌شوند شامل داروهای تراتوزن از جمله فنی‌توئین (یا دیلاتین، داروی ضدصرعی که به طور شایع استفاده می‌شود) و انواع غیر تراتوزن هستند. سوءتغذیه مادر (به ویژه افت قند طولانی) می‌تواند بر رشد جنین تأثیر بگذارد.

نوزاد دچار محدودیت رشد نه تنها در دوره پیش از تولد بلکه در دوران کودکی و بزرگسالی نیز معلول می‌باشد. این افراد در معرض خطر بالای اختلال عملکردی مغزی، ناتوانی‌های یادگیری و اختلالات حسی (نظیر درگیری بینایی و شنوایی) هستند.

### سندرم زجر تنفسی نوزادان

شایع‌ترین علت عبارت است از سندرم زجر تنفسی (RDS)<sup>۳</sup>، که به علت تشکیل «غشاءهایی» در فضاهای هوایی محیطی شیرخوارانی که تسلیم این وضعیت می‌شوند. بیماری غشاء هیالین<sup>۴</sup> نیز نامیده می‌شود. همه ساله حدود ۲۴,۰۰۰ مورد از RDS در ایالات متحده گزارش می‌شوند، و پیشرفت در کنترل این شرایط به شدت مرگ ناشی از نارسایی تنفسی را از ۵۰۰۰ مورد در سال یک دهه گذشته به کمتر از ۹۰۰ مورد در سال کاهش داده است. این بیماری عمدتاً در نوزادان زودرس دیده می‌شود. علل کمتر شایعی برای زجر تنفسی در نوزادان وجود دارد که شامل آرام‌بخشی بیش از حد مادر، آسیب به سر جنین در طی زایمان، مکش<sup>۵</sup> خون یا مایع آمنیوتیک، و هیپوکسی درون رحمی ایجاد شده از طریق پیچیدن بندناف به دور گردن هستند.

### روند بیماری‌زایی

این عارضه در ۶۰٪ نوزادان با سن بارداری زیر ۲۸ هفته، ۳۰٪ نوزادان با سن بارداری ۲۸ تا ۳۴ هفته و کمتر از ۵٪ نوزادان با سن بارداری بیش از ۳۴ هفته رخ می‌دهد. این بیماری همچنین ارتباطات قوی و غیرقابل تغییری با جنس مرد، دیابت مادری و وضع حمل با برش سزارین دارد.

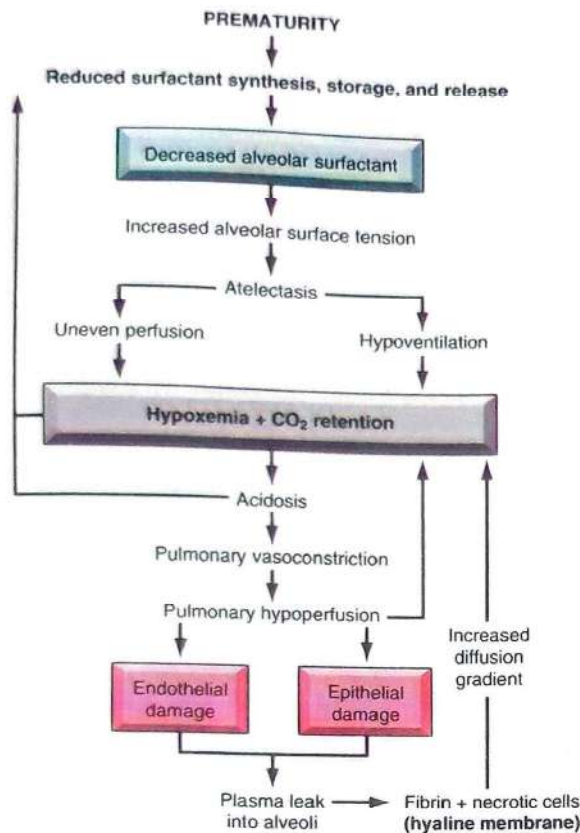
1 - small-for-gestational-age

2 - placenta previa

3 - respiratory distress syndrome

4 - hyaline membrane disease

5 - aspiration



شکل ۷-۲۴ فیزیوپاتولوژی سندرم زجر تنفسی (متن را ببینید).

آتلکتازی)، به نظر می‌رسد. اگر شیرخوار در چند ساعت اول عمر بمیرد، تنها خرده ریزه سلولی نکروتیک در برونش‌های انتهایی و مجاری حبابچه‌ای وجود دارد. در مراحل بعدی سیر بیماری، غشاهای هیالین ائوزینوفیلی مشخصه، برونش‌های تنفسی، مجاری حبابچه‌ای، و حبابچه‌های پراکنده را مفروش می‌سازند (شکل ۷-۲۵). این غشاهای حاوی سلول‌های اپی‌تلیال نکروتیک مخلوط‌شده با پروتئین‌های پلاسمایی خارج‌شده از عروق می‌باشند، کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در واکنش التهابی نوتروفیل‌های مرتبط با این غشاهای دیده می‌شود. ضایعات بیماری غشای هیالینی هرگز در نوزادان مرده و نوزادانی که ظرف چند ساعت پس از تولد می‌میرند، دیده نمی‌شود. اگر شیرخوار پس از چند روز بمیرد، شواهد تغییرات ترمیمی، شامل تکثیر پنوموسیت‌های نوع II و فیبروز بینابینی، دیده می‌شوند.

نقص بنیادین در RDS عبارت است از ناتوانی ریه نارس در ساختن سورفاکتانت<sup>۱</sup> کافی. سورفاکتانت مجموعه‌ای است متشکل از فسفولیپیدهای دارای فعالیت سطحی، عمدتاً دی‌پالمیتوئیل فسفاتیدیل‌کولین (لسیتین)<sup>۲</sup> و دست‌کم دو گروه پروتئینی مرتبط با سورفاکتانت. ایجاد نارسایی شدید تنفسی در نوزادانی با نقص مادرزادی سورفاکتانت که به علت جهش‌هایی در ژن‌های مربوط ایجاد می‌شود، اهمیت پروتئین‌های مرتبط با سورفاکتانت را در عملکرد ریه نشان می‌دهد. سورفاکتانت توسط پنوموسیت‌های نوع II ساخته می‌شود و، با نخستین تنفس نوزاد سالم، به سرعت سطح حبابچه‌ها را می‌پوشاند، که این امر کشش سطحی را کاهش داده و بدین ترتیب فشار مورد نیاز برای باز نگه داشتن حبابچه‌ها را کاهش می‌دهد. در ریه‌ای که از نظر سورفاکتانت کمبود دارد، حبابچه‌ها معمولاً روی هم می‌افتند، و تلاش دمی نسبتاً بیشتری در هر نفس لازم است تا حبابچه‌ها را باز کند. شیرخوار مبتلا به سرعت از نفس کشیدن خسته می‌شود، و آتلکتازی<sup>۳</sup> فراگیر شروع می‌شود. هیپوکسی حاصله یک توالی از رویدادها را به راه می‌اندازد که به آسیب اپی‌تلیال و آندوتلیال و در نهایت به تشکیل غشاهای هیالین منجر می‌شود (شکل ۷-۲۴). همان‌طور که بعداً گفته خواهد شد، تصویر بالینی نقص سورفاکتانت به کمک درمان با سورفاکتانت برطرف خواهد شد. ساخت سورفاکتانت توسط هورمون‌ها تنظیم می‌شود. کورتیکواستروئیدها تشکیل لیپیدهای سورفاکتانت و آپوپروتئین‌های مرتبط با آنها را تحریک می‌کنند. به این ترتیب، شرایط مرتبط با استرس داخل رحمی و محدودیت رشد جنین که ترشح کورتیکواستروئیدها را افزایش می‌دهند، خطر بروز RDS را کمتر می‌کنند. ساخت سورفاکتانت به دلیل سطوح جیرانی و بالای انسولین در خون مادران دیابتی، در نوزادان این مادران سرکوب می‌شود و سطح بالای انسولین سبب خنثی شدن اثرات استروئیدها می‌شود. این مطلب ممکن است خطر بالاتر بروز RDS را در شیرخوارانی که از مادران دیابتی به دنیا می‌آیند توجیه نماید. معلوم شده است که وضع حمل ساخت سورفاکتانت را افزایش می‌دهد؛ به همین دلیل، انجام عمل سزارین قبل از شروع زایمان ممکن است خطر RDS را افزایش دهد.

### ریخت‌شناسی

ریه‌ها در شیرخواران مبتلا به RDS اندازه طبیعی داشته اما سنگین و نسبتاً بی‌هوا می‌باشند. این ریه‌ها رنگ ارغوانی خالدار داشته و از نظر میکروسکوپی، بافت توپر، با حبابچه‌هایی کم‌تکامل یافته و عموماً روی هم افتاده (دچار

1- surfactant

2- lecithin

3- atelectasis

اندوتلیال بیش عروق (VEGF) واضحاً کاهش یافته است و سبب آپتوز سلول اندوتلیال می‌گردد. پس از بازگشت به تهویه هوای اتاق که فشار اکسیژن به نسبت پایین‌تری دارد (مرحله II) سطوح VEGF مجدداً افزایش می‌یابد و سبب تکثیر عروق شبکه (رگ‌زایی جدید)<sup>۲</sup> می‌شود که مشخصه ضایعات شبکه است.

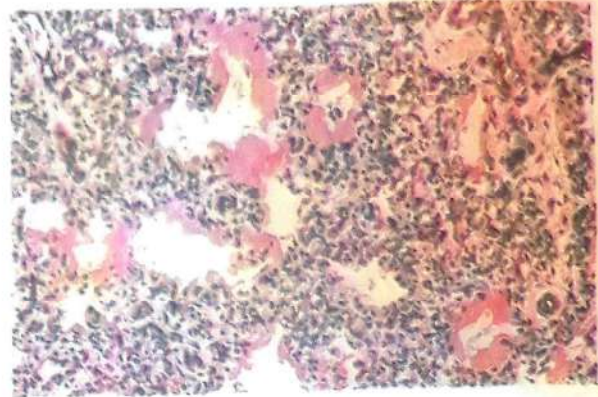
اختلال اصلی در BPD کاهش شدید در دیواره‌بندی آلوئولی (که به صورت ساختارهای بزرگ و ساده شده آلوئولی تظاهر می‌یابد) و پیکربندی بدشکل مویرگی است. بنابراین دید فعلی است که BPD به علت اختلال قابل بازگشت در تکامل دیواره‌بندی آلوئولی مرحله ساکولار اتفاق می‌افتد. عوامل متعدد مثل افزایش اکسیژن خون، هیپرونتیلیسیون، نارس، سیتوکین‌های التهابی و اختلال توسعه رگ‌ها باعث ایجاد BPD می‌شوند و به عنوان عامل افزایش‌دهنده و یا تقویت‌کننده آسیب عمل می‌کنند.

نوزادانی که از RDS جان سالم بدر می‌برند در معرض خطر سایر عوارض ناشی از تولد زودرس قرار دارند که مهم‌ترین آن‌ها مجرای شریانی باز، خونریزی درون بطنی و انتروکولیت نکرودهنده است. بدین ترتیب علی‌رغم اینکه پیشرفت‌های تکنیکی جان بسیاری از نوزادان دچار RDS را نجات داده است، آسیب‌پذیری نوزادان نارس افزایش یافته است.

## خلاصه

### سندرم زجر تنفسی نوزادان

- RDS نوزادان (بیماری غشای هیالین) بیماری نوزادان زودرس است و اغلب موارد در نوزادان با سن بارداری کمتر از ۲۸ هفته رخ می‌دهد.
- اختلال اصلی RDS نارسایی سورفاکتانت ریوی ناکافی است که سبب عدم بادشدگی ریه‌ها پس از تولد می‌شود.
- مشخصه ریخت‌شناسی RDS وجود غشاهای هیالین (دارای سلول‌های اپی‌تلیال نکرود شده و پروتئین‌های پلاسما) در مجاری هوایی می‌باشد.
- با تجویز پیشگیرانه استروئیدها، درمان با سورفاکتانت و بهبود روش‌های تهویه‌ای، RDS می‌تواند بهبود یابد.



شکل ۲۵-۷ بیماری غشاء هیالین (رنگ آمیزی H&E). آتلکتازی و اتساع پراکنده حبابچه‌ها وجود دارد. به غشاءهای هیالینی ضخیم انوزینوفیلی پوشاننده حبابچه‌های متسع توجه کنید.

## تظاهرات بالینی

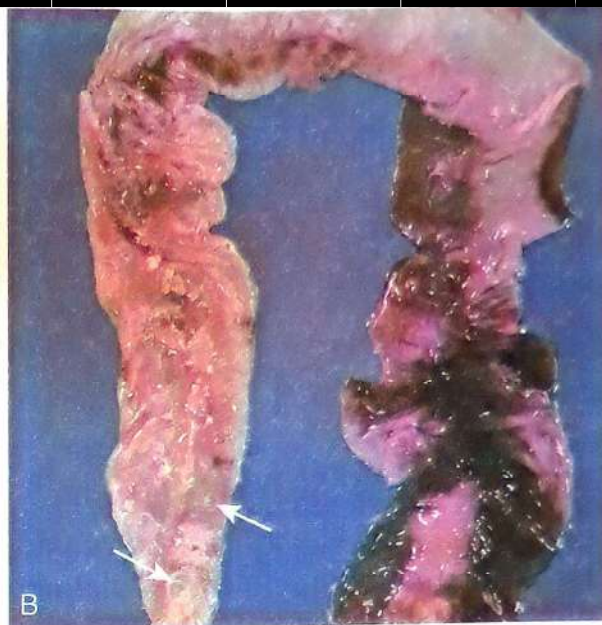
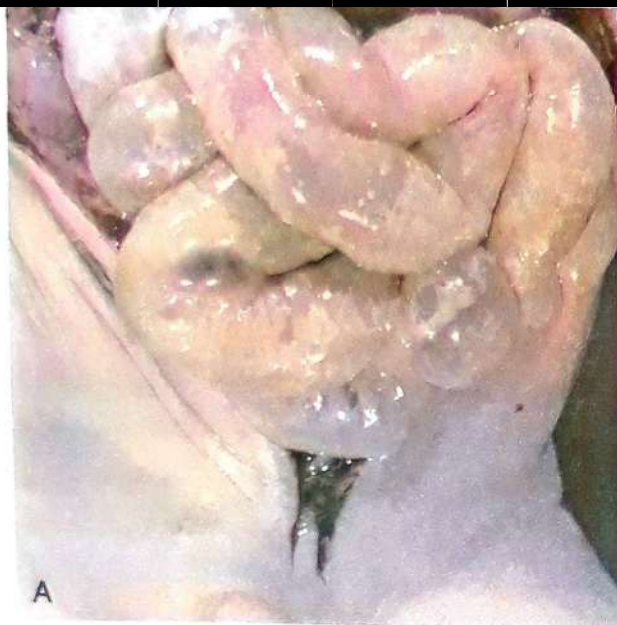
تظاهرات بالینی کلاسیک بیماری قبل از شروع درمان با سورفاکتانت با منشأ خارجی قبلاً شرح داده شده است. سیر بالینی و پیش‌آگهی RDS متغیر است و به رسیدگی جنین و وزن زمان تولد و سرعت آغاز درمان بستگی دارد. تمرکز اصلی در RDS متوجه پیشگیری می‌باشد که خواه از طریق تأخیر زایمان تا زمان بلوغ کامل ریه یا القای بلوغ ریه در جنین در معرض خطر می‌باشد. از آنجا که ترشحات ریوی وارد مایع آمنیون می‌شوند، تجزیه فسفولیپیدهای آن تخمین خوبی از سطح سورفاکتانت تا غشای حبابچه‌ای به دست می‌دهد. تجویز پیشگیرانه سورفاکتانت با منشأ خارجی در زمان تولد نوزادان بسیار نارس (سن بارداری کمتر از ۲۸ هفته) بسیار مؤثر است به طوریکه مرگ نوزادان به علت RDS اکنون ناشایع گشته است.

در موارد غیرپیچیده، بهبود در مدت ۳ تا ۴ روز حاصل می‌شود. در نوزادان درگیر، اکسیژن مورد نیاز می‌باشد. با این حال غلظت بالای اکسیژن تجویز شده توسط ونتیلاتور در طولانی‌مدت با دو عارضه شناخته شده همراه است: فیروپلازی پشت عدسی<sup>۱</sup> (رتینوپاتی ناشی از نارسایی<sup>۲</sup> نامیده می‌شود) در چشم‌ها و دیسپلازی برونکوپولمونی (BPD). خوشبختانه، امروزه با وجود تکنیک‌های ملایم‌تر تهویه، درمان گلوکوکورتیکوئیدی قبل از تولد، و درمان پیشگیرانه با سورفاکتانت، شیوع هر دوی این عوارض به صورت چشمگیری کاهش یافته است. به صورت خلاصه در ذیل توضیح داده شده است:

- رتینوپاتی ناشی از نارسایی بیماری‌زایی دو مرحله‌ای دارد. در مرحله درمان با فشار اکسیژن بالا (مرحله I)، بیان عامل رشد

1- Retrolental fibroplasia  
3- Neovascularization

2- Retinopathy of prematurity



شکل ۲۶-۷ انتروکولیت نکروزان. (A) مطالعه پس از مرگ در یک مورد شدید نشان می‌دهد که کل روده باریک شدیداً متسع شده و جدار آن به میزان چشمگیری نازک شده است (معمولاً این حالت حاکی از پارگی قریب‌الوقوع است). (B) قسمت محتقن ایلئوم، با نواحی انفارکتوس خونریزی‌دهنده و نکروز خلال جداری که در زیر میکروسکوپ مشاهده می‌شود، مطابقت دارد. حباب‌های گاز زیر مخاطی<sup>۱</sup> را می‌توان در چند ناحیه مشاهده کرد (پیکان‌ها).

مخاطی را افزایش می‌دهد و به این ترتیب به عنوان یک واسطه خاص آتش التهاب را شعله‌ور می‌کند.

NEC معمولاً ایلئوم ترمینال، سکوم، و کولون راست را درگیر می‌کند، گرچه هر قسمتی از روده‌های بزرگ یا کوچک ممکن است درگیر شوند. قسمت مبتلای روده متسع، شکننده، و محتقن می‌شود (شکل ۲۶-۷)، و یا شدیداً دچار گانگرن می‌گردد. سوراخ شدن روده توأم با پریتونیت ناشی از آن ممکن است مشاهده شود. در زیر میکروسکوپ، نکروز انعقادی مخاطی یا جداری، زخم‌شدگی، کولونیزاسیون باکتریایی، و حباب‌های گاز زیرمخاطی، همگی از ویژگی‌های مرتبط با NEC می‌باشند. تغییرات ترمیمی، نظیر بافت گرانولاسیون و فیبروز، ممکن است در مدت کوتاهی پس از حمله حاد بیماری مشاهده شوند.

سیر بالینی نسبتاً مشخص است که با شروع مدفوع‌های خونی، اتساع شکمی، و بروز کلاپس جریان خون می‌باشد. تصاویر رادیوگرافی شکم غالباً وجود گاز را در داخل جدار روده نشان می‌دهند<sup>۳</sup>. اگر NEC به موقع تشخیص داده شود، می‌توان آن را به صورت محافظه‌کارانه کنترل و درمان کرد، ولی بسیاری از موارد (۶۰-۲۰٪) مستلزم مداخله جراحی و رزکسیون قطعات نکروتیک روده می‌باشند. NEC با میزان بالایی از مرگ‌ومیر

- عارضه درمان درازمدت RDS شامل رتینوپاتی ناشی از نارسایی و دیسپلازی برونکوپولمونی است. بروز هر دو عارضه با بهبود روش‌های درمان RDS، کاهش یافته است.

### انتروکولیت نکروزدهنده

انتروکولیت نکروزدهنده (NEC) عمدتاً عارضه نوزادان پیش‌رس است و شیوع آن با سن بارداری نسبت معکوس دارد. شیوع عارضه تقریباً یک مورد از هر ۱۰ نوزاد بسیار کم وزن است (کمتر از ۱۵۰۰g). بیشتر موارد علاوه بر نارسایی با تغذیه روده‌ای نیز در ارتباط هستند که نشان می‌دهد بعضی از عوامل آسیب‌رسان بعد از تولد (مثل مواجهه با باکتری‌ها) باعث آبشاری از وقایع می‌شوند که در نهایت منجر به تخریب بافتی می‌شود. با این که احتمالاً عوامل عفونی در بیماری‌زایی نقش دارند، ارتباط هیچ باکتری بیماری‌زای خاصی با این بیماری شناخته نشده است. تعداد زیادی از واسطه‌های التهابی با NEC مرتبط دانسته نشده‌اند. فاکتور فعال‌کننده پلاکت (PAF) با افزایش آپوپتوز انتروسیت‌ها و ایجاد اختلال در اتصالات محکم بین سلولی<sup>۲</sup> نفوذپذیری لایه

1- pneumotosis intestinalis

2- Tight junctions

3- pneumotosis intestinalis

جدول ۷-۷ عوامل مرتبط با سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار

#### والدین

سن کم مادر (کمتر از ۲۰ سال)  
سیگار کشیدن مادر در هنگام بارداری  
سوء استفاده دارویی در هر یک از والدین به ویژه مصرف ماری‌جوانا  
توسط پدر و مصرف مخدر یا کوکائین توسط مادر  
فواصل کوتاه بین بارداری‌ها  
مراقبت دیررس پدر یا فقدان آن  
وضعیت اقتصادی اجتماعی پایین  
نژاد آفریقایی آمریکایی و آمریکایی هندی (؟ عوامل اجتماعی - اقتصادی)

#### نوزاد

اختلالات ساقه مغز که با نقص برانگیختگی و کنترل قلبی ریوی همراهند  
پیش‌رسی و یا وزن کم هنگام تولد  
جنس مذکر  
حاصل تولد متعدد (چندقلویی)  
SIDS در فرزند قبلی  
عفونت‌های تنفسی دور از انتظار  
پلی‌مرفیسم در ژن‌های سلول‌های زایا

#### محیطی

وضعیت خوابیده به شکم  
خوابیدن روی سطح نرم  
دمای بالا  
خوابیدن با والدین در ۳ ماه اول زندگی

#### اختلالات پس از تولد در موارد SIDS دور از انتظار

عفونت‌ها  
میوکاردیت و ویروسی  
برونکوپنومونی  
اختلالات مادرزادی دور از انتظار  
تنگی مادرزادی آئورت  
اختلال در منشاء شریان کرونر چپ از شریان ریوی  
کودک‌آزاری تروماتیک  
خفه کردن عمدی (filicide)  
نقایص ژنتیکی و متابولیک  
سندرم QT بلند (جهش SCN5A و KCNQ1)  
اختلالات اکسیداسیون اسید چرب (جهش SCHAD.LCHAD)  
(MCAD)  
کاردیومیوپاتی هیستوسیتوئید (جهش‌های MTCYB)  
واکنش غیرعادی التهابی (حذف نا کامل در C4a و C4b)

حوالی تولد همراه است؛ نوزادانی که جان سالم به در می‌برند غالباً به دلیل فیروز ایجاد شده در فرآیند ترمیم، دچار تنگی‌های متعاقب NEC می‌گردند.

### سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار

مرکز ملی سلامت کودک و تکامل انسان<sup>۱</sup>، SIDS را به صورت «مرگ ناگهانی و غیرمترقبه شیرخوار زیر یک سال که مرگ او پس از انجام کالبدشکافی کامل، بررسی صحنه مرگ، و مرور شرح حال بیمار، باز هم توجیه نشده باقی بماند» تعریف می‌کند. تأکید این نکته مهم است که بسیاری از موارد مرگ ناگهانی در شیرخوارگی اساس بیوشیمیایی یا آناتومیک در کالبدشکافی داشته‌اند (جدول ۷-۷)؛ این موارد نباید به عنوان SIDS شمرده شوند، بلکه به صورت مرگ ناگهانی و غیرمنتظره شیرخوار (SUID) نامیده می‌شوند. طبق تخمین مرکز پیش‌گیری و کنترل بیماری، SIDS در حدود نیمی از موارد SUID در ایالات متحده را تشکیل می‌دهد. یک جنبه SIDS که در تعریف آن مورد تأیید قرار نگرفته است، آن است که مرگ عموماً در هنگام خواب رخ می‌دهد، بنابراین علت نامگذاری مرگ در گهواره<sup>۲</sup> مشخص می‌گردد. SIDS علت اصلی مرگ در سنین ۱ ماهگی تا ۱ سالگی در ایالات متحده است و سومین علت اصلی مرگ در این گروه سنی پس از ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های ناشی از نارسایی و وزن کم تولد محسوب می‌شود. این سندرم علت اصلی مرگ طی سال اول زندگی در کشورهای پیشرفته است. اکثراً شیرخواران بین سنین ۲ و ۴ ماهگی هستند. SIDS در فرزند قبلی خانواده خطر را تا ۵ برابر در فرزند بعدی را افزایش می‌دهد. در این موارد باید کودک‌آزاری را با دقت مورد بررسی قرار داد.

#### روند بیماری‌زایی

SIDS به عنوان یک وضعیت چند عاملی پذیرفته شده است و ترکیبی از علل مختلف مطرح می‌باشد. «مثلث خطر» SIDS سه متغیر هم‌پوشاننده دارد: (۱) نوزاد مستعد، (۲) مرحله حیاتی تکامل کنترل همئوستاز و (۳) یک یا چند عامل خارجی. براساس این مدل، عوامل مختلفی نوزاد را مستعد مرگ ناگهانی در مرحله حیاتی تکامل همئوستاز می‌سازند (از ۱ ماهگی تا یک سالگی). این عوامل مستعدکننده ممکن است با نوزاد و یا والدین او در ارتباط باشند در حالی که عوامل خطر ساز خارجی با محیط در ارتباط هستند (جدول ۷-۷). با اینکه عوامل متعددی با «نوزاد مستعد» در ارتباطند، اما قوی‌ترین فرضیه آن است که SIDS به علت تکامل تأخیری در برانگیختگی و کنترل قلبی ریوی ایجاد می‌گردد. نواحی ساقه مغز به ویژه هسته قوسی در سطح داخلی شکمی

1 - The national institute of child health and human development

2. crib death یا cot death

## ریخت‌شناسی

مطالعات آناتومی بر روی قربانیان یافته‌های بافت‌شناسی ناهمگنی را نشان داده است. پتشی‌های منقوط متعدد، شایع‌ترین یافته مشخص در کالبدشکافی SIDS هستند (۸۰٪ موارد). پتشی‌ها معمولاً در تیموس و جنب احشایی و جداری و اپیکارد موجود می‌باشند. ریه‌ها در ظاهر معمولاً محقق هستند و بزرگی عروقی با یا بدون خیز ریوی نمای میکروسکوپی در اغلب موارد است. مطالعات ریخت‌شناسی پیچیده، اختلالات کمی در ساقه مغز را نشان داده‌اند که از آن جمله می‌توان به هیپوپلازی هسته قوسی یا کاهش نامحسوس جمعیت نورون‌های ساقه مغز در موارد متعدد اشاره نمود. این مشاهدات متحدالشکل نمی‌باشند و با روش‌های «معمول» کالبدشکافی قابل دستیابی نیستند.

## خلاصه

### سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار

- SIDS بیماری با علت نامشخص است و با مرگ ناگهانی شیرخوار زیر یک سال که پس از بررسی کامل توسط کالبدشکافی علت آن ناشناخته می‌ماند، همراه است. اغلب موارد در سنین ۲ تا ۴ ماهگی رخ می‌دهند.
- محتمل‌ترین علت SIDS تکامل تأخیری عکس‌العمل‌های برانگیختگی و کنترل قلبی ریوی است.
- عوامل خطر محیطی متعدد در این رابطه مطرح گشته‌اند که از این میان وضعیت خوابیده به شکم بیش از بقیه مقصر دانسته شده است و لذا «روش خوابیده به پشت» در کاهش موارد SIDS از موفقیت بالایی برخوردار بوده است.

## هیدروپس جنینی<sup>۱</sup>

هیدروپس جنینی (HF) اصطلاحی است که برای تجمع ادم فراگیر جنین در حین رشد داخل رحمی به کار می‌رود. HF علل متعددی دارد؛ مهم‌ترین این علل در جدول ۸-۷ نشان داده شده‌اند. در گذشته، آئمی همولیتیک ناشی از ناسازگاری گروه

مدولا نقش اساسی در «برانگیختگی» بدن در پاسخ به محرک‌های زیان‌بار از جمله دی‌اکسید کربن بالا، هیپوکسی و آسیب دمایی هنگام خواب دارند. سیستم سروتونرژیک (5-HT) بصل‌النخاع در این پاسخ‌های «برانگیختگی» و تنظیم سایر عملکردهای هموستازی ضروری مانند تلاش تنفسی، فشارخون، و رفلکس‌های راه هوایی فوقانی دخیل است. ممکن است ناهنجاری‌های پیام‌رسانی وابسته به سروتونین در ساقه مغز، اساس SIDS در بعضی شیرخواران را تشکیل دهد.

در میان علل محیطی بالقوه، موقعیت خوابیده به شکم، خوابیدن روی سطح نرم، و استرس گرمایی مهم‌ترین عوامل خطر قابل تغییر SIDS می‌باشند. بسیاری از مطالعات به صورت واضحی نشان داده‌اند که در شیرخوارانی که به شکم می‌خوابند، احتمال SIDS بیشتر است. بنابراین آکادمی اطفال آمریکا پیشنهاد می‌کند که شیرخواران سالم را به پشت بخوابانند. این کمپین «خوابیدن به پشت» از سال ۱۹۹۴ منجر به کاهش قابل توجه در میزان مرگ‌های ناشی از SIDS شده است. وضعیت خوابیده به شکم منجر به افزایش آسیب‌پذیری شیرخوار نسبت به یک (یا بیشتر) محرک کشنده شناخته شده (هیپوکسی، هیپرکاری، و استرس گرمایی) در طول خواب می‌شود. به علاوه، وضعیت خوابیده به شکم نسبت به موقعیت خوابیده به پشت با کاهش پاسخ‌دهی برانگیختگی همراه است.

باید توجه داشت که SIDS تنها علت مرگ ناگهانی غیرقابل انتظار در دوران نوزادی نمی‌باشد. در حقیقت تشخیص SIDS با رد سایر علل مطرح می‌شود و نیازمند بررسی دقیق صحنه مرگ و معاینات دقیق پس از مرگ می‌باشد. مورد اخیر علت مشکوک مرگ در ۲۰٪ موارد SIDS را تشکیل می‌دهد (جدول ۷-۷). عفونت‌ها (از جمله میوکاردیت ویروسی یا برونکوپنومونی) که به دنبال اختلالات مادرزادی غیرقابل انتظار اتفاق می‌افتند شایع‌ترین علل مرگ ناگهانی غیرقابل انتظار را تشکیل می‌دهند. در نتیجه پیشرفت‌هایی که در تشخیص مولکولی حاصل آمده، علل ژنتیکی بسیاری از موارد مرگ غیرقابل انتظار نوزاد مشخص شده است. برای مثال، اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب که با نقص در آنزیم‌های اکسیداتیو اسیدهای چرب میتوکندری مشخص می‌شود مسئول ۵٪ موارد مرگ ناگهانی در دوران نوزادی می‌باشد. در این میان نقص در آنزیم دهیدروژناز کوآنزیم آسیل زنجیره متوسط A، شایع‌ترین است. بررسی گذشته‌نگر موارد "SIDS" جهش در کانال‌های سدیم و پتاسیم قلبی را نمایان کرده است. این امر سبب نوعی آریتمی قلبی می‌شود که با فواصل طولانی QT مشخص می‌شود اما تنها ۱٪ علل مرگ SUID را تشکیل می‌دهد.

1- Fetal hydrops

جدول ۸-۷ علل اصلی هیدروپس جنینی\*

### قلبی عروقی

ناهنجاری‌ها

تاکی آریتمی

نارسایی با برون‌ده بالا

### گروموزومی

سندرم ت رنر

تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۸

### توراسیک

ناهنجاری آدنوماتوئید کیستیک

فتق دیافراگمی

### کم‌خونی جنینی

تالاسمی  $\alpha$  هموزیگوت

پاروویروس B19

هیدروپس ایمنی (ناسازگاری Rh و ABO)

### بارداری دوقلو

انتقال خون بین قل‌ها

### عفونت (بدون در نظر گرفتن پاروویروس)

سیتومگالوویروس

ناهنجاری‌های مجرای ادراری - تناسلی

سیفیلیس

توکسوپلاسموز

### اختلالات اصلی

### تومورها

### اختلالات متابولیک

\* علل هیدروپس جنینی در ۲۰٪ موارد نامشخص (ایدیوپاتیک) است.

این‌رو، بیماری همولیتیک تنها هنگامی رخ می‌دهد که مادر دچار یک خونریزی خلال جفتی چشمگیر (بیش از ۱ ml از سلول‌های سرخ Rh مثبت) شده باشد.

- ایزوتیپ آنتی‌بادی مربوطه حائز اهمیت است چرا که آنتی‌بادی‌هایی از نوع ایمونوگلوبولین G (IgG) (ونه ایمونوگلوبولین M [IgM]) می‌توانند از جفت بگذرند. قرارگیری اولیه در معرض آنتی‌ژن Rh تشکیل آنتی‌بادی‌های IgM را تحریک می‌کند، بنابراین بیماری Rh در آبستنی نخست بسیار ناشایع است. قرارگیری آتی در معرض آنتی‌ژن Rh در طی آبستنی دوم یا سوم عموماً به بروز یک پاسخ سریع آنتی‌بادی IgG منجر می‌شود.

درک نقش حساس‌سازی قبلی در بیماریزایی بیماری همولیتیک Rh نوزادان به مهار چشمگیر آن در سال‌های اخیر

خونی Rh بین مادر و جنین (هیدروپس ایمنی) شایع‌ترین علت HF بود، ولی بروز آن با پیشگیری موفقیت‌آمیز این اختلال در طول حاملگی، علل هیدروپس غیرایمنی به مسببین اصلی HF تبدیل شده‌اند. تجمع داخل رحمی درجات متغیری دارد و از خیز پیشرونده عمومی جنین (هیدروپس فتاليس) که معمولاً کشنده است تا درجات موضعی خیز نظیر ارتشاح جنبی و صفاقی یا تجمع پشت نخاعی (هیگروم کیستیک) متغیر است. این موارد اغلب با حیات سازگار هستند (شکل ۲۷-۷). ابتدا مکانیسم هیدروپس ایمنی تشریح می‌شود و سپس سایر علل مهم هیدروپس جنینی شرح داده خواهد شد.

### هیدروپس ایمنی

هیدروپس ایمنی جنینی را می‌توان به صورت یک بیماری همولیتیک القاء شده توسط آنتی‌بادی در نوزادان تعریف نمود که از طریق ناسازگاری گروه خونی میان مادر و جنین ایجاد می‌شود. این‌گونه ناسازگاری تنها هنگامی رخ می‌دهد که جنین شاخص‌های آنتی‌ژنی سلول‌های سرخ پدری را که برای مادر بیگانه هستند، به ارث برده باشد. شایع‌ترین آنتی‌ژن‌هایی که سبب همولیز قابل ملاحظه بالینی می‌شوند، آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh می‌باشند. از میان آنتی‌ژن‌های متعدد موجود در نظام Rh، تنها آنتی‌ژن D است که علت عمده ناسازگاری Rh می‌باشد. سلول‌های سرخ جنینی ممکن است طی سه ماهه آخر آبستنی، هنگامی که سیتوتروفوبلاست دیگر به عنوان یک حائل وجود ندارد، یا در خلال خود زایمان (خونریزی جنینی - مادری)، به گردش خون مادری برسند. بدین ترتیب مادر نسبت به این آنتی‌ژن بیگانه حساس می‌شود و آنتی‌بادی‌هایی می‌سازد که می‌توانند آزادانه از خلال جفت عبور کرده و به جنین برسند و سلول‌های قرمز را تخریب نمایند. پس از اینکه همولیز ایمنی شروع شد، آنمی پیشرونده‌ای در جنین رخ می‌دهد، که سبب ایسکمی بافتی، نارسایی قلبی داخل رحمی، و به دام افتادن مایع در محیط بدن (ادم) می‌گردد. همان‌گونه که بعداً شرح داده می‌شود، نارسایی قلبی می‌تواند مسیر نهایی بروز ادم در بسیاری از موارد HF غیرایمنی نیز باشد.

چندین عامل پاسخ ایمنی به سلول‌های سرخ Rh مثبت جنینی که به گردش خون مادری می‌رسند را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

- ناسازگاری همزمان ABO مادر را در برابر ایمن‌سازی Rh محافظت می‌کند چرا که سلول‌های سرخ جنینی بی‌درنگ توسط ایزوهم‌آگلوتینین‌ها (آنتی‌بادی‌های ضد A و ضد B) پوشانده و از گردش خون مادر زوده می‌شوند.
- پاسخ آنتی‌بادی به مقدار آنتی‌ژن ایمن‌ساز بستگی دارد؛ از



شکل ۲۷-۷ هیدروپس جنینی. (A) انباشت فراگیر مایع در جنین. (B) انباشت مایع که به ویژه در بافت‌های نرم گردن مشخص است. این حالت هیگروم کیستیک نامیده می‌شود. هیگروم‌های کیستیک مشخصاً همراه با ناهنجاری‌های کروموزومی سرشتی نظیر کاریوتیپ‌های ۴۵,X مشاهده می‌شوند (البته محدود به این حالات نیستند).

مادران با گروه خونی O معمولاً از نوع IgM بوده و بنابراین از جفت عبور نمی‌کنند. با این حال، به دلایلی که کاملاً درک نشده‌اند، برخی زنانی که گروه خونی O دارند حتی پیش از حساس‌سازی، دارای آنتی‌بادی‌های IgG هدف‌گیری شده علیه آنتی‌ژن‌های گروه A یا B (یا هر دو) می‌باشند. بنابراین، نخستین نوزاد متولدشده ممکن است مبتلا باشد. خوشبختانه، حتی در آنتی‌بادی‌هایی که از طریق جفت کسب می‌شوند، لیز سلول‌های سرخ شیرخوار ناچیز است. هیچ روش مؤثری برای پیشگیری از بیماری همولیتیک ناشی از ناسازگاری ABO وجود ندارد.

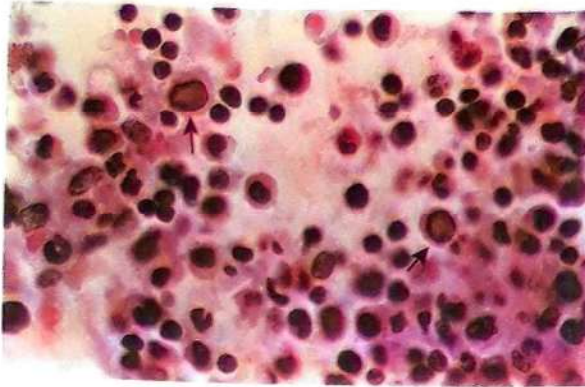
#### هیدروپس غیرایمنی

علل اصلی هیدروپس غیرایمنی عبارتند از علل مرتبط با نقائص قلبی - عروقی، ناهنجاری‌های کروموزومی، و آنمی جنین.

- هر دو نوع نقائص ساختاری و عملکردی (یعنی آریتمی‌های قلبی - عروقی ممکن است سبب نارسایی قلبی داخل رحمی و هیدروپس شوند. از میان ناهنجاری‌های کروموزومی، کاریوتیپ ۴۵,X (سندرم ترنر) و تری‌زومی‌های

منجر شده است. در حال حاضر، به مادران Rh منفی در هفته ۲۸ و ۷۲ ساعت پس از زایمان یک نوزاد Rh مثبت گلوبولین ضد D تجویز می‌کنند. این آنتی‌بادی‌های ضد D محل‌های آنتی‌ژنیک موجود بر روی سلول‌های سرخ جنینی را که ممکن است در طی زایمان به درون گردش خون مادری نشت کرده باشند، می‌پوشانند، و بدین ترتیب از حساس‌سازی دیرپا نسبت به آنتی‌ژن‌های Rh جلوگیری می‌کنند.

به علت موفقیت قابل توجه حاصل‌شده در پیشگیری از بیماری همولیتیک Rh، ناسازگاری مادری - جنینی ABO در حال حاضر شایع‌ترین علت بیماری همولیتیک ایمنی نوزادان است. هرچند ناسازگاری ABO در حدود ۲۵-۲۰٪ از آبستنی‌ها رخ می‌دهد، اما تنها بخش کوچکی از شیرخوارانی که متعاقباً به دنیا می‌آیند، دچار بیماری همولیتیک می‌گردند و عموماً این بیماری بسیار خفیف‌تر از بیماری ناشی از ناسازگاری Rh است. بیماری همولیتیک ABO تقریباً منحصراً در شیرخوارانی با گروه خونی A یا B که از مادرانی با گروه خونی O به دنیا می‌آیند رخ می‌دهد. ایزوهم‌آگلوتینین‌های طبیعی ضد A و ضد B موجود در



شکل ۲۸-۷ مغز استخوان یک نوزاد مبتلا به عفونت پاروویروس B19. پیکان‌ها به پیش‌سازهای اریثروئید و ضایعات درون‌هسته‌ای همگن و لبه محیطی ناشی از کروماتین باقی‌مانده اشاره دارند.

قلبی را آشکار سازند. در HF مرتبط با آنمی جنین، جنین و جفت، هر دو به‌طور مشخص رنگ‌پریده هستند؛ در اکثر موارد، کبد و طحال به دلیل نارسایی قلبی و احتقان حاصله بزرگ شده‌اند. به علاوه، مغز استخوان هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای اریثروئید را نشان می‌دهد (آنمی آپلاستیک مرتبط با پاروویروس یک استثنای قابل توجه در این مورد است). و خونسازی خارج از مغز استخوان در کبد، طحال، و احتمالاً سایر بافت‌ها از قبیل کلیه‌ها، ریه‌ها و حتی قلب، وجود دارد (شکل ۲۹-۷). افزایش فعالیت خونسازی مسئول وجود تعداد زیاد نرموبلاست و حتی اریتروسیت‌های نابالغ (اریتروبلاستوز جنینی) می‌باشد.

وجود همولیز در ناسازگاری Rh یا ABO با بروز عوارض اضافی مربوط به افزایش بیلی‌روبین در گردش حاصل از تخریب گلبول‌های قرمز همراه می‌باشد. هنگامی که هیپر بیلیروبینمی چشمگیر باشد (معمولاً بالای ۲۰ mg/dL در شیرخواران سر موعد و در شیرخواران پیش‌رس اغلب کمتر)، دستگاه عصبی مرکزی ممکن است آسیب ببیند. بیلی‌روبین غیرکونژوگه در گردش توسط بافت مغز برداشت می‌شود، که ظاهراً اثری سمی بر این بافت اعمال می‌نماید. عقده‌های قاعده‌ای و ساقه مغز استعداد خاصی جهت رسوب رنگدانه بیلی‌روبین دارند، و این امر سبب ایجاد یک رنگ زرد مشخص در پارانشیم آنها می‌شود (کرنیکتروس، شکل ۳۰-۷).

۲۱ و ۱۸ با هیدروپس جنین مرتبط هستند؛ در اکثر موارد، اساس این حالت وجود ناهنجاری‌های زمینه‌ای ساختمانی قلب است، گرچه در سندرم ترنر، ممکن است ناهنجاری تخلیه لنفاوی گردن وجود داشته باشد که به انباشت مایع در پشت گردن می‌انجامد (هیگروم کیستیک).

• آنمی‌های جنینی به عللی غیر از ناسازگاری Rh یا ABO نیز سبب هیدروپس جنینی (HF) می‌شوند. در واقع، در بعضی از قسمت‌های دنیا (مثل آسیای جنوب شرقی)، آنمی شدید جنین به دلیل آلفا - تالاسمی هموزیگوت احتمالاً شایع‌ترین علت HF را تشکیل می‌دهد.

• عفونت خلال جفتی به وسیله پاروویروس B19 به شکل فزاینده‌ای به عنوان یکی از علل مهم HF شناخته می‌شود. این ویروس وارد پیش‌سازهای اریثروئید (نرموبلاست‌ها) می‌شود، و در آنجا تکثیر می‌یابد. این امر به توقف بلوغ اریتروسیت‌ها و بروز آنمی آپلاستیک منجر می‌گردد. انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای پاروویروسی در داخل پیش‌سازهای اریثروئید موجود در گردش خون و مغز استخوان قابل مشاهده هستند (شکل ۲۸-۷).

• اساس بروز HF در آنمی جنین از هر دو نوع ایمنی و غیرایمنی، عبارتست از ایسکمی بافتی همراه با اختلال ثانویه عملکرد میوکارد و نارسایی گردش خون. به علاوه، ممکن است نارسایی ثانویه کبد رخ دهد، که با ازدست‌رفتن عملکرد سنتتیک کبد همراه است و سبب بروز هیپوآلبومینمی، و کاهش فشار اسموتیک پلاسما و ادم می‌گردد.

## ریخت‌شناسی

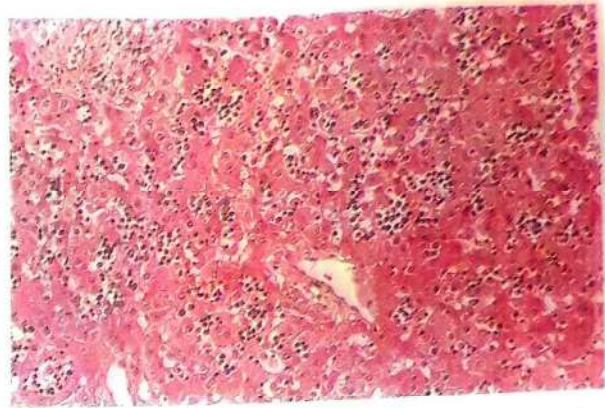
یافته‌های آناتومیک موجود در جنین‌های مبتلا به انباشت مایع در داخل رحم برحسب شدت بیماری و سبب‌شناسی زمینه‌ای تغییر می‌کنند. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد، هیدروپس جنینی دارای شدیدترین و فراگیرترین تظاهرات است (شکل ۲۷-۷)، و درجات کمتری از ادم، نظیر انباشت‌های جداگانه مایع جنینی، صفاقی، یا پشت گردنی، نیز ممکن است رخ دهند. به همین شکل، شیرخواران ممکن است مرده به دنیا آمده، ظرف چند روز نخست بمیرند، یا به‌طور کامل بهبود یابند. وجود تظاهرات بدشکلی، احتمال ناهنجاری‌های کروموزومی سرشتی زمینه‌ای را مطرح می‌کند؛ معاینات پس از مرگ ممکن است یک ناهنجاری

نمود، چرا که به خوبی با عیار به سرعت بالارونده آنتی‌بادی‌های Rh در مادر در طی آبستنی همبستگی دارد. مایع آمنیوتیک به دست آمده از طریق آمنیوسنتز ممکن است نشان‌دهنده سطوح بالای بیلی‌روبین باشد. اگر سلول‌های سرخ توسط آنتی‌بادی مادری پوشانده شده باشند، آزمون ضدگلوبولین انسانی (آزمون کومبس<sup>۱</sup>) (فصل ۱۲) انجام‌شده بر روی خون بندناف جنینی مثبت است. ترانسفوزیون تعویضی قبل از تولد راه مؤثری برای درمان است. پس از تولد، نوردرمانی<sup>۲</sup> سودمند است چرا که نور مرئی بیلیروبین را به دی‌پیرول‌هایی که به راحتی دفع می‌شوند، تبدیل می‌کند. همان‌گونه که قبلاً مورد بحث قرار گرفت، در اکثریت قاطعی از موارد، تجویز گلوبولین‌های ضد D به مادر می‌تواند از وقوع هیدروسیس ایمنی جلوگیری نماید. پیش‌بینی بیماری همولیتیک گروه ABO دشوارتر است، اما با آگاهی از وجود ناسازگاری خونی میان مادر و پدر و از طریق تعیین میزان هموگلوبین و بیلی‌روبین در شیرخوار آسیب‌پذیر تازه به دنیا آمده، به راحتی پیش‌بینی می‌گردد. واضح است که در موارد کشته شده HF، معاینه دقیق پس از مرگ برای تعیین علت هیدروسیس و رد علل بالقوه عودکننده‌ای نظیر یک ناهنجاری کروموزومی ضروری است.

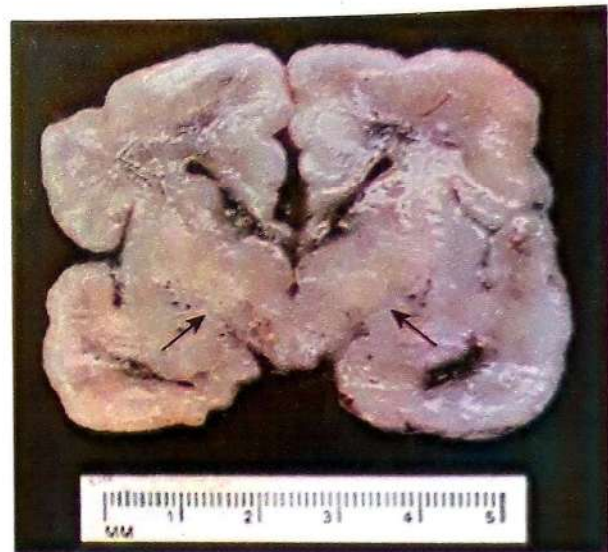
### خلاصه

#### هیدروسیس جنینی

- هیدروسیس جنینی به تجمع مایع خیز در جنین در طی مرحله رشد درون رحمی اطلاق می‌شود.
- درجه تجمع مایع از نوع منتشر تا موضعی هیگزوم کیستیک متفاوت است.
- شایع‌ترین علت هیدروسیس جنینی غیرایمنی است (اختلالات کروموزومی، نقایص قلبی عروقی و کم‌خونی جنینی) در حالیکه هیدروسیس ایمنی به علت پیشگیری با آنتی‌بادی Rh از شیوع کمتری برخوردار است.
- اریتروبلاستوز جنینی (گردش پیش‌سازهای اریتروسیتی نابالغ) یافته بارز هیدروسیس جنینی مرتبط با کم‌خونی می‌باشد.
- هیپر بیلی‌روبینمی القا شده به علت همولیز سبب کرن ایکتروس عقده‌های قاعده‌ای و ساقه مغز به ویژه در نوزادان نارس می‌گردد.



شکل ۷-۲۹ جزایر متعدد خون‌سازی خارج مغز استخوان (سلول‌های آبی کوچک) در میان سلول‌های کبدی بالغ این نوزاد مبتلا به هیدروسیس جنینی غیرایمنی واقع شده‌اند.



شکل ۷-۳۰ کرن‌ایکتروس. هیپر بیلی‌روبینی شدید در دوران نوزادی - مثلاً ثانویه به هیدرولیز ایمنی - سبب رسوب رنگدانه بیلی‌روبین (پیکان‌ها) در پارانشیم مغز می‌شود. این امر ناشی از عدم تکامل کافی سد خونی - مغزی در دوران نوزادی نسبت به دوران بزرگسالی است. شیرخوارانی که زنده می‌مانند، داغ‌های نورولوژیک درازمدت خواهند داشت.

#### سیر بالینی

تشخیص به موقع تجمع درون رحمی مایع اهمیت زیادی دارد، چون حتی موارد شدید را نیز با استفاده از درمان‌های موجود کنونی، گاه می‌توان درمان کرد. آن نوعی را که از ناسازگاری Rh ناشی می‌شود ممکن است کم و بیش به‌طور دقیق پیش‌بینی

1- coombs' test

2- phototherapy

## تومورها و ضایعات تومورمانند شیرخوارگی و کودکی

نئوپلاسم‌های بدخیم دومین علت شایع مرگ در کودکان بین سنین ۴ و ۱۴ سالگی است؛ تنها حوادث هستند که تلفات بیشتری می‌گیرند. تومورهای خوش خیم حتی از سرطان‌ها نیز شایع‌تراند. جدا کردن تومورهای حقیقی از ضایعات تومورمانند، براساس زمینه‌های ریخت‌شناختی، در شیرخوار و کودک دشوار است. در این زمینه، دو مقوله خاص از ضایعات تومورمانند باید شناسایی شوند.

- هتروتوپ<sup>۱</sup> یا کورستوم<sup>۲</sup> به سلول‌ها یا بافت‌هایی اطلاق می‌شوند که از نظر میکروسکوپی طبیعی بوده و در محل‌های غیرطبیعی وجود دارند. نمونه‌هایی از هتروتوپ شامل باقی‌مانده‌ای از بافت لوزالمعدی یافت شده در جدار معده یا روده کوچک، یا توده کوچکی از سلول‌های فوق‌کلیوی یافت شده در کلیه، ریه‌ها، تخمدانها یا جاهای دیگر، می‌باشند. بقایای هتروتوپیک معمولاً اهمیت ندارند، اما براساس ظاهرشان ممکن است از نظر بالینی با نئوپلاسم‌ها اشتباه شوند.

- هامارتوم<sup>۳</sup> به رشد بیش از حد، اما کانونی سلول‌ها و بافت‌های بومی اندامی که هامارتوم در آن رخ می‌دهد اطلاق می‌شود. هرچند عناصر سلولی بالغ بوده و با عناصر یافت شده در بقیه آن اندام یکسان می‌باشند، اما ساختار طبیعی بافت مجاور را بازآفرینی نمی‌کنند. هامارتوم‌ها را می‌توان رابط میان ناهنجاری‌ها و نئوپلاسم‌ها دانست. خط مرزی میان یک هامارتوم و یک نئوپلاسم خوش خیم غالباً خیلی ظریف بوده و به طرق مختلفی تفسیر می‌شود. همانژیوم‌ها، لنفانژیوم‌ها، رابدومیوم‌های قلب، و آدنوم‌های کبد توسط برخی، هامارتوم و توسط برخی دیگر نئوپلاسم‌های حقیقی قلمداد می‌شوند.

### تومورهای خوش خیم

در گروه سنی کودکان عملاً با هر توموری ممکن است مواجه شویم، اما سه تا از آنها - همانژیوم‌ها، لنفانژیوم‌ها، و تراتوم‌های ساکروکوکسیژال - در اینجا به‌ویژه شایان ذکر می‌باشند، چرا که به طور شایعی در کودکی رخ می‌دهند.

همانژیوم‌ها شایع‌ترین تومورهای شیرخوارگی هستند. هر دو نوع همانژیوم غاری و مویرگی ممکن است مشاهده شوند (فصل ۱۰)، گرچه نوع مویرگی نسبت به بزرگسالان سلول‌های بیشتری دارد، و به همین دلیل به شکل فریبنده‌ای وخیم‌تر به



شکل ۳۱-۷ همانژیوم مویرگی مادرزادی در بدو تولد (A) و در ۲ سالگی. (B) پس از آنکه ضایعه دستخوش پسرفت خودبه‌خودی شده است.

نظر می‌رسد. در کودکان، اکثر آنها در پوست، به ویژه روی صورت و پوست سر، جایی که توده‌هایی مسطح تا برآمده، نامنظم، به رنگ آبی - قرمز ایجاد می‌نمایند، واقعند؛ ضایعات مسطح بزرگتر ماه‌گرفتگی<sup>۴</sup> نامیده می‌شوند. همانژیوم‌ها ممکن است همگام با رشد کودک بزرگ شوند، اما در بسیاری از موارد به طور خودبه‌خودی پسرفت می‌کنند (شکل ۳۱-۷). قسمت اعظم همانژیوم‌های سطحی صرفاً از نظر زیبایی اهمیت دارند و به ندرت، ممکن است تظاهر یک اختلال ارثی همراه با این بیماری در اندام‌های داخلی باشند، مثل سندرم‌های فون هیلپ - لیندو و اشتورگ - وبر (فصل ۹). نوعی از همانژیوم غاری دستگاه عصبی می‌تواند در زمینه خانوادگی ظاهر شود. خانواده‌های درگیر حامل جهش در یکی از ۳ ژن ناهنجاری غاری مغزی<sup>۵</sup> (CCM) هستند.

1- heterotopia

2- choristoma

3- hamartoma

4- port wine stains

5- Cerebral cavernous malformation



شکل ۷-۳۲ تراتوم ساکروکوکسیژآل. به اندازه این ضایعه در مقایسه با اندازه شیرخوار توجه کنید.

- شیوع نسبی رابطه‌ای نزدیک میان تکامل غیرطبیعی (تراتوژنز) و لقاء تومور (سرطانزایی).
- شیوع ناهنجاری‌های ژنتیکی زمینه‌ای یا سندرم‌های زمینه‌ساز سرطان
- گرایش بدخیمی‌های جنینی و نوزادی به پسریت خودبه‌خودی یا «تمایز» به عناصر بالغ
- بهبود میزان بقا یا درمان قطعی بسیاری از تومورهای کودکی، به گونه‌ای که امروزه توجه بیشتری معطوف به حداقل رساندن اثرات تأخیری نامطلوب شیمی درمانی و پرتودرمانی شامل پیدایش بدخیمی‌های ثانویه در بازماندگان می‌شود.

از نظر بافت‌شناختی، بسیاری از نئوپلاسم‌های بدخیم مربوط به کودکان منحصر به فرد می‌باشند. در کل، این نئوپلاسم‌ها معمولاً یک ظاهر میکروسکوپی بدوی (روئانی) دارند تا یک ظاهر چندشکل - آناپلاستیک، و به فراوانی، ویژگی‌هایی از اندامزایی را که اختصاصی محل‌خاستگاه تومور می‌باشند از خود نشان می‌دهند. به علت ظاهر بافت‌شناختی بدوی بسیاری از تومورهای کودکی، این تومورها را جمعاً تومورهای سلول کوچک، گرد، آبی نامیده‌اند. مشخصه اینها ورقه‌هایی از سلول‌هایی با هسته کوچک و گرد می‌باشد. فهرست تومورهای

لنفانژیوم‌ها همتای لنفاوی همانژیوم‌ها هستند. آزمایش‌های میکروسکوپی نشان‌دهنده فضاهای کیستی و غاری<sup>۱</sup> مفروش از سلول‌های آندوتلیال و احاطه‌شده به وسیله تجمعات لنفاوی است؛ این فضاها معمولاً پر شده از مایعی کم‌رنگ می‌باشند. اینها ممکن است بر روی پوست دیده شوند اما، مهم‌تر آن است که، در نواحی عمیق‌تر گردن، زیر بغل<sup>۲</sup>، میان سینه<sup>۳</sup> و خلف صفاق نیز مشاهده می‌شوند. این ضایعات، هرچند از نظر بافت‌شناختی خوش‌خیم هستند، اما اندازه آنها بعد از تولد معمولاً افزایش یافته و ممکن است به ساختارهای میان سینه‌ای یا تنه‌های عصبی موجود در زیر بغل دست‌اندازی نمایند.

تراتوم ممکن است به صورت ضایعات کیستیک با تمایز خوب (تراتوم بالغ)، یا ضایعاتی با پتانسیل نامشخص (تراتوم نابالغ) یا به صورت تراتوم‌های واضحاً بدخیم (معمولاً به صورت مخلوط با سایر اجزای تومور سلول زایا مانند تومور سینوس آندودرمال) دیده شود. تراتوم‌های ساکروکوکسیژآل شایع‌ترین تومورهای سلول زایا در دوران کودکی هستند و مسئول ۴۰٪ (یا بیشتر) از موارد این تومورها می‌باشند (شکل ۷-۳۲). با در نظر گرفتن همپوشانی موجود میان مکانیسم‌هایی که اساس تراتوژنز و سرطانزایی را تشکیل می‌دهند، جالب توجه است که حدوداً ۱۰٪ از تراتوم‌های ساکروکوکسیژآل با آنومالی‌های مادرزادی، عمدتاً نقائص روده خلفی<sup>۴</sup> و ناحیه کلواک و سایر نقائص خط وسط (مثلاً، منگوسل، اسپینا بیفیدا) که گمان نمی‌رود ناشی از اثرات موضعی تومور باشند، مرتبط می‌باشند. حدوداً ۷۵٪ از این تومورها از نظر بافت‌شناختی بالغ بوده و سیر خوش‌خیمی دارند، و حدوداً ۱۲٪ بی‌چون و چرا، بدخیم و کشنده می‌باشند (فصل ۱۸). بقیه موارد، تراتوم‌های نارس نامیده شده و استعداد بدخیمی آنها با مقدار عناصر بافتی نارس موجود همبستگی دارد. اکثر تراتوم‌های خوش‌خیم در شیرخواران کم‌سن و سالتز (زیر ۴ ماهگی یا کم سن‌تر) مشاهده می‌شوند، در حالی که کودکان مبتلا به ضایعات بدخیم معمولاً تا اندازه‌ای بزرگ‌ترند.

### تومورهای بدخیم

دستگاه‌های عضوی که با بیشترین شیوع توسط نئوپلاسم‌های بدخیم در شیرخوارگی و کودکی درگیر می‌شوند شامل دستگاه خونساز، بافت عصبی، و بافت‌های نرم می‌باشند (جدول ۷-۹). این امر آشکارا برخلاف بزرگسالان است، که در آنها تومورهای ریه، قلب، پروستات و کولون متداول‌ترین اشکال می‌باشند. تومورهای بدخیم شیرخوارگی و کودکی از نظر بیولوژیک و بافت‌شناختی با تومورهای بدخیم بزرگسالی متفاوت می‌باشند. تفاوت‌های عمده به قرار زیر می‌باشند:

1- cavernous  
3- mediastinum

2- axilla  
4- hindgut

۱۰-۸٪ نوروبلاستوم‌های اسپورادیک دیده شده است و به عنوان شاخص‌هایی از پیش‌آگهی بد می‌باشند. کارآزمایی‌های بالینی که مهارکننده‌هایی را تحت مطالعه قرار می‌دهند که تیروزین کیناز ALK جهش یافته را هدف‌گذاری می‌کنند در حال انجام هستند.

### ریخت‌شناسی

در دوران کودکی حدود ۴۰٪ نوروبلاستوم‌ها از مدولای آدرنال ایجاد می‌شوند. بقیه موارد از هر نقطه‌ای از زنجیره سمپاتیک برخاسته‌اند که در این مورد، شایع‌ترین محل ناحیه اطراف مهره‌ای شکم (۲۵٪) و مدیاستن خلفی (۱۵٪) است. از نظر ما کروسکویی اندازه نوروبلاستوم‌ها از یک توده بسیار کوچک (ضایعات درجا) تا توده‌ای بزرگ با وزن بیش از ۱ کیلوگرم متفاوت است. نوروبلاستوم درجا، ۴۰ برابر دیگر تومورها شیوع دارد. درصد بالایی از این ضایعات خاموش به طور خودبه‌خودی پسرفت می‌کنند و تنها فیبروز یا کلسیفیکاسیونی در دوران بزرگسالی از خود باقی می‌گذارند. برخی از نوروبلاستوم‌ها توسط کپسول کاذب فیبری پوشانیده شده‌اند اما بقیه ارتشاحی بوده و به ساختارهای اطراف از جمله کلیه‌ها، ورید کلیوی، ورید اجوف و آئورت دست‌اندازی می‌کنند. در برش عرضی اینها به رنگ خاکستری - سفید، نرم و شکننده شبیه بافت مغز بوده و تومورهای بزرگتر اغلب مناطقی از خونریزی، نکروز و تخریب کیستی دارند.

نوروبلاستوم کلاسیک از سلول‌هایی کوچک با ظاهر بدوی، هسته تیره و سیتوپلاسم مختصر که حاشیه‌ای نامشخص دارند و به صورت ورقه‌های توپر رشد می‌کنند تشکیل شده است (شکل A ۳۳-۶). فعالیت میتوزی، شکست هسته‌ای (کاریورکسی) و پلئومورفسم ممکن است غالب باشند. ماده ائوزینوفیلی صورتی کم‌رنگ رشته‌ای (نوتروپیل) که با زواید نوروئی نوروبلاست‌های اولیه در تماس است، زمینه بافت را تشکیل می‌دهد. مثلاً، روزت‌ها (پسودوروزت‌های هومر - رایت)، که در آنها سلول‌های توموری دور محیط یک فضای مرکزی پر شده از انشعابات تارچه‌ای سلول‌ها چیده شده‌اند. سایر ویژگی‌های سودمند عبارتند از شناسایی ایمنی - شیمیایی انولاز اختصاصی نوروئین و [وجود] دانه‌های ترشحی کوچک سیتوپلاسمی که متصل به غشاء و حاوی کاتکول آمین می‌باشند.

جدول ۷-۹	نئوپلاسم‌های بدخیم شایع شیرخوارگی و کودکی	
۴-۰ سالگی	۵-۹ سالگی	۱۰-۱۴ سالگی
لوسمی	لوسمی	هیپاتوکارسینوم
رتینوبلاستوم	رتینوبلاستوم	سارکوم بافت نرم
نوروبلاستوم	نوروبلاستوم	سارکوم استئوژنیک
تومور ویلمز	هیپاتوکارسینوم	کارسینوم تیروئید
هیپاتوبلاستوم	سارکوم بافت نرم	بیماری هوجکین
سارکوم بافت نرم (به ویژه رابدومیوسارکوم)	تومور یوئینگ	
تراتوم‌ها	تومورهای CNS	
تومورهای دستگاه -	لنفوم	
عصبی مرکزی		

موجود در این مقوله شامل نوروبلاستوم، لنفوم، رابدومیوسارکوم، سارکوم یوئینگ<sup>۱</sup> (تومور نوروآکتودرمی محیطی)، و مواردی از تومور ویلمز می‌باشد. معمولاً ویژگی‌های متمایزکننده کافی برای ارائه یک تشخیص قطعی، صرفاً براساس بررسی‌های بافت‌شناختی وجود دارد، اما در هنگام لزوم، یافته‌های بالینی و رادیوگرافیک، در ترکیب با بررسی‌های جانبی (مثلاً، آنالیز کروموزوم، رنگ‌آمیزی‌های ایمونوپراکسیداز، و بررسی با میکروسکوپ الکترونی) مورد استفاده قرار می‌گیرند. سه تومور شایع - نوروبلاستوم، رتینوبلاستوم، و تومور ویلمز - در اینجا شرح داده می‌شوند تا تفاوت‌های موجود میان تومورهای مربوط به کودکان و تومورهای ایجاد شده در بزرگسالان، روشن شوند.

### نوروبلاستوم

واژه نوروبلاستیک، شامل تومورهای عقده‌های سمپاتیک و مدولای فوق کلیه هستند که از سلول‌های ستیغ عصبی اولیه در این نواحی منشأ می‌گیرند. نوروبلاستوم مهم‌ترین عضو این خانواده است. این عارضه پس از تومورهای مغزی، دومین بدخیمی توپر دوران کودکی است که ۷-۱۰٪ کل نئوپلاسم‌های کودکی و ۵۰٪ بدخیمی‌هایی که در دوران نوزادی تشخیص داده می‌شوند را تشکیل می‌دهد. نوروبلاستوم تظاهرات منحصر به فرد متعددی دارد که شامل پسرفت خودبه‌خودی و تمایز خودبه‌خودی یا با واسطه درمان دارد. اغلب موارد تک‌گیر می‌باشند، اما ۱-۲٪ خانوادگی و با انتقال اتوزومی غالب هستند. در چنین مواردی، نئوپلاسم‌ها هر دو غده فوق کلیوی و یا نواحی متعدد اولیه خودمختار را درگیر می‌کنند. جهش‌های سلول‌های زایا در ژن لنفوم کیناز آناپلاستیک (ALK) اخیراً به عنوان علت عمده استعداد خانوادگی به نوروبلاستوم شناخته شده و همچنین جهش‌های ALK عملکردی در سلول‌های سوماتیک نیز در

1- Ewing's sarcoma

باقیمانده می‌باشند؛ این قبیل نئوپلاسم‌ها در خور نام گانگلیونوروم<sup>۱</sup> می‌باشند (شکل ۷-۳۳B). تمایز نوروبلاست‌ها به سلول‌های گانگلیونی معمولاً با ظهور سلول‌های شوان همراه است.

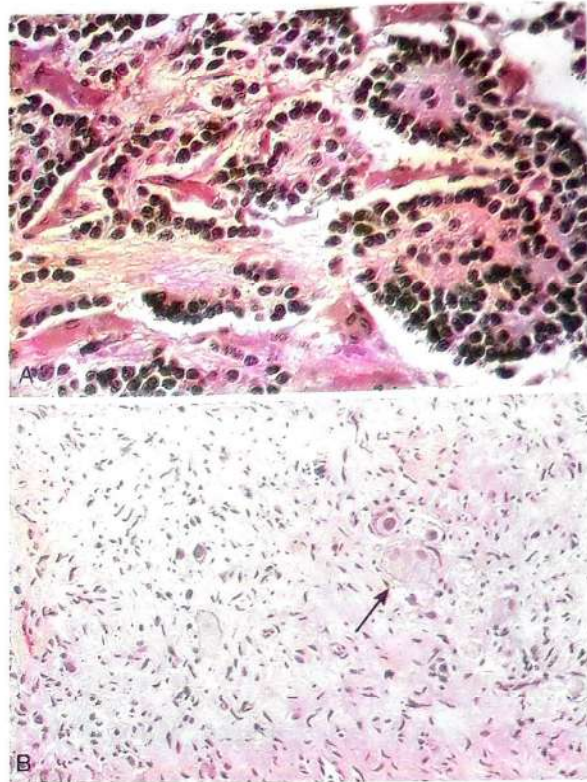
پیش‌آگهی و سیر بالینی عوامل بسیاری بر پیش‌آگهی تأثیر می‌گذارند، اما مهمترین آنها مرحله تومور و سن بیمار هستند.

- مرحله‌بندی نوروبلاستوم‌ها (جدول ۷-۱۰) اهمیت زیادی در اثبات تشخیص دارد. مرحله 4S (S نشانه "اختصاصی" است) شایان توجه خاصی است، چون پیش‌آگهی این بیماران بسیار عالی است، علی‌رغم اینکه بیماری در آنها گسترش یافته است. همان‌گونه که در جدول ۷-۱۰ اشاره شده است، تومور اولیه را می‌توان در مراحل I و II رده‌بندی کرد، البته صرف‌نظر از وجود متاستاز، که محدود به کبد، پوست، و مغز استخوان می‌باشد (بدون درگیری استخوان). این قبیل شیرخواران با حداقل درمان یک پیش‌آگهی عالی دارند، و پسرقت خودبه‌خودی تومورهای اولیه متاستاتیک ناشایع نیست. اساس بیولوژیک این رفتار خوشایند روشن نیست. متأسفانه اکثر کودکان (۶۰-۸۰٪) با مراحل ۳ یا ۴ تومور تظاهر می‌یابند و تنها ۴۰-۶۰٪ با نوروبلاستوم مرحله ۱، ۲A، ۲B، یا ۴S تظاهر پیدا می‌کنند.

- سن، یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده پیش‌آگهی است، و کودکان زیر ۱۸ ماه در مقایسه با کودکان بزرگتری که در مرحله مشابهی از بیماری قرار دارند، پیش‌آگهی بسیار مطلوبتری خواهند داشت. (دسته‌بندی "ریسک کم" در جدول ۷-۱۰) اکثر نئوپلاسم‌ها در سنین شیرخوارگی، در مرحله I یا II، یا 4S قرار دارند. در حالیکه نئوپلاسم در کودکان با سن بیشتر در دسته‌بندی "ریسک زیاد" یا "متوسط" قرار می‌گیرند.

- مورفولوژی یک متغیر مستقل پیش‌آگهی در تومورهای نوروبلاستیک است. با شواهد تمایز بستر شوان و گانگلیونی از نشانه‌های بافت‌شناسی «مناسب» هستند.

- تقویت انکوژن *NMYC* در نوروبلاستوم یک واقعه مولکولی است که تأثیر عمیقی بر پیش‌آگهی دارد. تقویت *NMYC* ۲۵-۳۰٪ تومورهای اولیه، اغلب در مراحل پیشرفته بیماری دیده می‌شود. هرچه تعداد نسخه‌ها بیشتر باشد، پیش‌آگهی بدتر می‌شود. تقویت *MYCN* از نظر کاربوتیپی در محل 2p23-p24 دیده نمی‌شود بلکه بیشتر به صورت



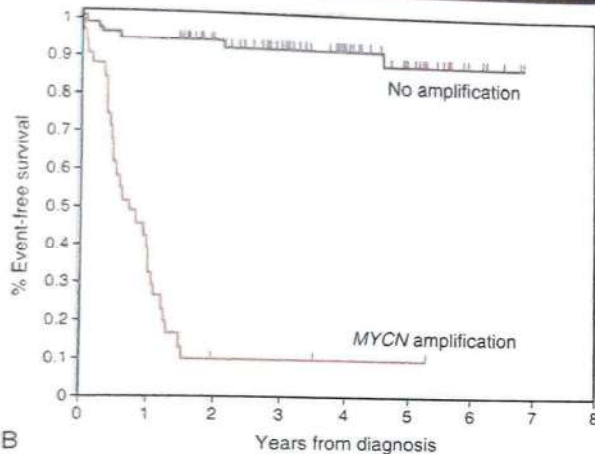
شکل ۷-۳۳ (A) نوروبلاستوم. این تومور شامل سلول‌های کوچکی است که در ماده زمینه‌ای رشته‌ای ریشه دوانده‌اند (نوروپیل). پسودوروزت‌های هورم - رایت (سلول‌های توموری که به صورت هم مرکز دور یک هسته مرکزی نوروپیل قرار گرفته‌اند) در حاشیه، راست و بالا مشاهده می‌شوند. (B) گانگلیونوروم‌ها، به علت جهش خودبخودی یا ناشی از درمان در نوروبلاستوم‌ها ایجاد می‌شوند، و با دسته‌جانی از سلول‌های بزرگ دارای هسته‌های وزیکولی و سیتوپلاسم انوزیوفیل فراوان (پیکان) مشخص می‌شوند که نمایانگر سلول‌های گانگلیونی نئوپلاستیک می‌باشند. سلول‌های شوان دوکی شکل در ماده زمینه‌ای اطراف وجود دارند.

برخی نئوپلاسم‌ها به صورت خودبخودی یا در اثر درمان، علائم تمایز را نشان می‌دهند. سلول‌های بزرگتر که سیتوپلاسمی فراوان‌تر همراه با هسته‌های بزرگ وزیکولی و یک هستک بارز دارند نمایانگر سلول‌های گانگلیونی در مراحل مختلف تمایز هستند، و ممکن است در تومورهایی که عمدتاً از نوروبلاست‌های بدوی تشکیل می‌گردند یافت شوند (گانگلیونوروبلاستوم). حتی ضایعاتی که بهتر تمایز یافته‌اند حاوی سلول‌های بزرگ بسیار بیشتری هستند که مشابه سلول‌های گانگلیونی بالغ در غیاب نوروبلاست‌های

جدول ۷-۱۰ مرحله بندی نوروبلاستوم

مرحله ۱	تومور موضعی که به طور کامل برداشته شده، به همراه بیماری میکروسکوپی باقی مانده یا بدون آن، غدد لنفی یک طرفه محرک که شواهد تومور در آنها دیده نمی شود (غدد لنفی چسبیده ممکن است از نظر درگیری توموری مثبت باشند).
مرحله ۲A	تومور موضعی که ظاهراً به طور ناکامل برداشته شده، غدد لنفی یک طرفه غیر چسبیده که در بررسی میکروسکوپی تومور دیده نمی شود.
مرحله ۲B	تومور موضعی با یا بدون برداشت کامل، غدد لنفی یک طرفه غیر چسبیده که تومور به آنها دست اندازی کرده، غدد لنفی به سمت مقابل بزرگ شده اند ولی در بررسی میکروسکوپی دچار دست اندازی تومور نشده اند.
مرحله ۳	تومور یک طرفه غیر قابل برداشت که از خط وسط ارتشاح پیدا کرده و ممکن است غدد لنفی ناحیه ای را درگیر کرده باشد یا تومور لوکالیزه با درگیری غدد لنفی سمت مقابل
مرحله ۴	هر تومور اولیه با انتشار به غدد لنفی دوردست، استخوان، مغز استخوان، کبد، پوست و یا سایر اندامها (بجز آنچه در مورد مرحله ۴S گفته می شود)
مرحله ۴S	تومور اولیه موضعی (آن طور که برای مراحل ۱، ۲A یا ۲B گفته شد) با انتشار محدود به پوست، کبد و یا مغز استخوان (کمتر از ۱۰٪ سلول های هسته دار توسط سلول های سرطانی درگیر شده اند؛ درگیری بیش از ۱۰٪ مغز استخوان مرحله ۴ تلقی می شود)؛ مرحله ۴S محدود به نوزادان زیر یکسال است.

۵، ویژه.



شکل ۷-۳۴ (A) FISH با استفاده از نوعی پروب کاژمید نشاندار با فلورسین برای *N-myc* روی برش بافتی حاوی نوروبلاستوم متصل به کلیه. به سلول های نوروبلاستوم در نیمه بالایی تصویر دقت کنید که نواحی بزرگی از رنگ آمیزی (زرد - سبز) دارند؛ این موضوع با تقویت *N-myc* در فرم نواحی رنگ آمیزی یکنواخت تطابق دارد. سلول های اپی تلیال توبولی کلیه در نیمه پایین تصویر هیچ گونه رنگ آمیزی هسته ای و رنگ آمیزی سیتوپلاسمی (سبز) زمینه را نشان نمی دهند. (B) منحنی بقای کاپلان - میر در شیرخواران کمتر از یک سال مبتلا به نوروبلاستوم متاستاتیک. بقای ۳ ساله بدون عود شیرخواران مبتلا به تومورهایی که تقویت *MYCN* نداشته اند، ۹۳٪ بود، در حالی که در مورد تومورهایی با تقویت *MYCN* این میزان به ۱۰٪ کاهش می یابد.

- گرچه برای تعیین پیش آگهی به صورت بالینی از سن، مرحله، وضعیت *MYCN*، و پلوئیدی استفاده می شود، بسیاری از سایر انحرافات مولکولی "تجربی" شناسایی

۱- double minute

قطعات کوچکی از DNA خارج کروموزومی که در تعداد زیادی تومورهای انسانی دیده می شود - ۲.

کروموزوم های دو بخشی<sup>۱</sup> خارج کروموزومی یا نواحی با رنگ آمیزی هموژن در سایر کروموزوم ها می باشند (شکل ۷-۳۴). در حال حاضر تقویت *NMYC* مهم ترین اختلال ژنتیکی در بررسی خطر تومورهای نوروبلاستیک است و خود به خود تومور را مستقل از مرحله یا سن در دسته ریسک زیاد قرار می دهد.

- پلوئیدی DNA، فاکتور پیش آگهی دیگری است. تومورهای هیپرپلوئید (با به دست آوردن کروموزوم کامل)، پیش آگهی بهتری نسبت به تومورهای نزدیک به دیپلوئید دارند. گرچه زیرگروه دوم از نظر تعداد مطلق به دیپلوئیدی نزدیک تر است، اما تمایل دارد که بازآرایی های متعدد ساختاری بین و درون کروموزوم ها داشته باشد. این مسئله منجر به وقایع مولکولی بدی مانند تقویت *MYCN* می شود.

شواهدی از تمایز را نشان می‌دهند (بستر شوان و سلول‌های گانگلیونی). روزت‌های کاذب هومر - رایت مشخصه نوروبلاستوم‌ها هستند.

- سن، مرحله بیماری و تقویت MYC، مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی هستند. کودکان با سن کمتر از ۱۸ ماه معمولاً پیش‌آگهی بهتری نسبت به کودکان بزرگتر دارند در حالی که کودکانی که در مرحله بالاتر هستند با تقویت MYC دارند از پیش‌آگهی خوبی برخوردار نیستند.
- نوروبلاستوم، کاتکولامین ترشح می‌کند که متابولیت‌های آن (VMA/HVA) به منظور غربالگری بیماران به کار گرفته می‌شوند.

### رتینوبلاستوم

رتینوبلاستوم شایع‌ترین تومور بدخیم چشم در کودکی است. ژنتیک مولکولی رتینوبلاستوما قبلاً مورد بحث قرار گرفت (فصل ۶). حدود ۴۰٪ این تومورها با جهش ژن RB1 در سلول‌های زایا مرتبط هستند و بنابراین به ارث می‌رسند. ۶۰٪ باقیمانده تومورها به‌طور تک‌گیر ایجاد می‌شوند و جهش ژن RB را در سلول‌های سوماتیک خود دارند. عموماً با ایجاد تومورهای متعدد که دوطرفه نیز هستند مرتبط است، اگرچه این تومورها می‌توانند منفرد و یک‌طرفه نیز باشند. همه موارد تومورهای تک‌گیر و غیر وراثتی یک‌طرفه و کانونی هستند. بیماران به رتینوبلاستوم خانوادگی در معرض افزایش خطر ایجاد استئوسارکوم و دیگر تومورهای بافت نرم نیز هستند.

### ریخت‌شناسی

رتینوبلاستوم تمایل دارد که عموماً به صورت توده‌های گرهکی<sup>۵</sup> قسمت خلفی شبکیه و با انتشار ماهواره‌ای<sup>۶</sup> ایجاد شود (شکل ۳۵A-۷). در بررسی با میکروسکوپ نوری، مناطق تمایز نیافته‌ای از این تومورها متشکل از سلول‌های کوچک و گرد با هسته‌هایی بزرگ و پررنگ و سیتوپلاسم مختصر که به رتینوبلاست‌های تمایز نیافته شباهت دارند می‌باشند.

شده‌اند که ممکن است به تعیین پیش‌آگهی کمک کنند یا کاندیدهای بالقوه درمان هدف‌دار باشند. به عنوان مثال، بیان TrkA مطرح‌کننده پیش‌آگهی مطلوب است. TrkA گیرنده فاکتور رشد عصبی با تمایل بالا می‌باشد که شاخص تمایز به سمت رده گانگلیون سمپاتیک است. در مجموع، نوروبلاستوم‌های نوظهور علاوه بر تقویت MYCN و جهش‌های ALK (در حدود ۱۰٪)، تعدادی جهش مکرر نقطه داغ<sup>۷</sup> دارند. با این حال، بسیاری از نوروبلاستوم‌های عودکرده (بیش از ۷۵٪)، جهش‌هایی در مسیر پیام‌رسانی RAS-MAP کیناز دارند که مطرح‌کننده این است که ممکن است که تومورهای عود کرده، هدف‌های خوبی برای درمان با داروهای ضد این مسیرهای سرطانزا می‌باشند.

در کودکانی که کمتر از ۲ سال سن دارند، نوروبلاستوم‌ها عموماً خود را به‌صورت یک شکم برجسته به علت یک توده شکمی، تب و کاهش وزن نشان می‌دهند. در کودکان بزرگتر این تومورها ممکن است تا زمانی که متاستازها باعث هپاتومگالی، آسیت و درد استخوانی شوند، بدون جلب توجه باقی بمانند. نوروبلاستوم‌ها می‌توانند به شکل گسترده‌ای از طریق دستگاه‌های خونی و لنفاوی متاستاز بدهند (مخصوصاً به کبد، ریه، استخوان، و نیز مغز استخوان). در نوزادان، نوروبلاستوم منتشر با متاستازهای جلدی متعدد و تغییر رنگ آبی پوست (خالکوبی آبی یا "کودک آبی"<sup>۲</sup>) همراه است. حدود ۹۰٪ از نوروبلاستوم‌ها، صرف‌نظر از محلشان، کاتکول‌آمین تولید می‌کنند (مشابه کاتکول‌آمین‌های مرتبط با فئوکروموسیتوم‌ها)، که این امر یک ویژگی تشخیصی مهم است (یعنی، بالارفتن سطح خونی کاتکول‌آمین‌ها و بالارفتن سطح ادراری متابولیت‌ها، اسید وانیلیل ماندلیک [VMA]<sup>۳</sup> و اسید هومووانیلیک [HVA]<sup>۴</sup>). علیرغم ساخت کاتکول‌آمین‌ها، فراوانی افزایش فشارخون در این نئوپلاسم‌ها بسیار کمتر از فئوکروموسیتوم‌ها است (فصل ۲۰).

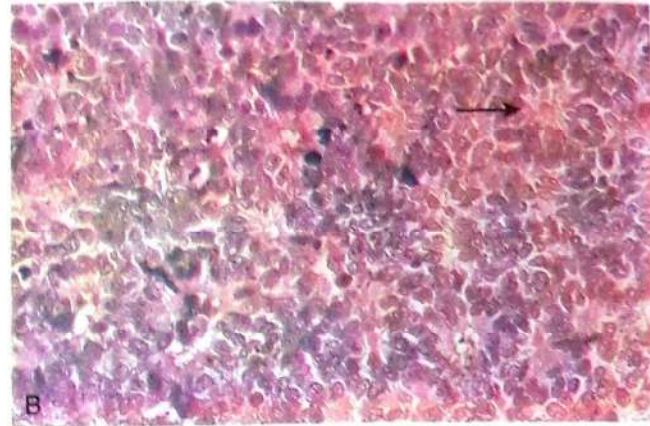
### خلاصه

#### نوروبلاستوم

- نوروبلاستوم‌ها و تومورهای وابسته از سلول‌های ستیغ عصبی عقده‌های سمپاتیک و مرکز غدد فوق کلیوی منشأ می‌گیرند.
- نوروبلاستوم‌ها، نئوپلاسم‌هایی نامتمایز هستند، در حالی که گانگلیونوروبلاستوم‌ها و گانگلیونوروم‌ها

hotspot  
vanillylmandelic acid  
nodular

2- Blueberry muffin baby  
4- homovanillic acid  
6- satellite seeding



شکل ۳۵-۷ رتینوبلاستوم. (A) به تومور غیرمنسجم شبکیه که در مجاورت عصب بینایی قرار دارد توجه کنید. (B) نمای با بزرگنمایی بیشتر که روزت‌های Flexner-Wintersteiner (پیکان‌ها) و اشکال میتوزی متعددی را نشان می‌دهد.

درآوردن کامل چشم مبتلا، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، بقاء امری عادی است. همان‌گونه که پیشتر خاطرنشان ساختیم، برخی تومورها به‌طور خودبه‌خودی پسرفت می‌کنند، و مبتلایان به رتینوبلاستوم در معرض خطر افزایش یافته‌ای از نظر ابتلا به استئوسارکوم و سایر تومورهای بافت نرم قرار دارند.

### تومور ویلمز<sup>۲</sup>

تومور ویلمز، یا نفروبلاستوم، شایع‌ترین تومور اولیه کلیه در کودکان است. اکثر موارد بین سنین ۲ و ۵ سالگی رخ می‌دهند. این تومور چندین مفهوم مهم از تومورهای کودکی را نشان می‌دهد: رابطه میان ناهنجاری‌های مادرزادی و افزایش خطر [بروز] تومورها، شباهت بافت‌شناختی میان تومور و اندام در حال تکامل، و سرانجام موفقیت چشمگیر در درمان تومورهای کودکی. هر یک از اینها در بحث زیر روشن خواهند شد. سه گروه از ناهنجاری‌های مادرزادی با افزایش خطر پیدایش تومور ویلمز مرتبط می‌باشند: سندرم WAGR (تومور ویلمز، فقدان عنبیه<sup>۴</sup>، ناهنجاری‌های تناسلی<sup>۵</sup> و عقب‌ماندگی ذهنی<sup>۶</sup>)، سندرم دنیس - دراش (DDS)<sup>۷</sup> و سندرم بکویت - ویدمان. در حدود یک‌سوم مبتلایان به سندرم WAGR احتمال ابتلا به تومور ویلمز را دارند. گروه دیگری از بیماران، آنهایی که

ساختارهای تمایز یافته‌ای در درون بسیاری از رتینوبلاستوم‌ها یافت می‌شوند، که مشخص‌کننده‌ترین اینها روزت‌های فلکسیر - وینترشتاینر (شکل ۳۵B-۷) هستند. این ساختارها متشکل از خوشه‌هایی از سلول‌های استوانه‌ای کوتاه یا مکعبی می‌باشند که دور یک مجرای داخلی مرکزی چیده شده‌اند (برخلاف روزت‌های کاذب نوروبلاستوم، که فاقد مجرای داخلی مرکزی هستند). هسته‌ها در جهت دور شدن از این مجرای داخلی جابه‌جا شده‌اند، و در بررسی با میکروسکوپ نوری به نظر می‌رسد که این مجرای داخلی غشای محدودکننده‌ای مشابه غشای محدودکننده خارجی شبکیه دارد.

سلول‌های توموری ممکن است از طریق عصب بینایی یا فضای زیرعنبوتی<sup>۱</sup> به فراسوی چشم انتشار یابند. شایع‌ترین محل‌های متاستاز دوردست دستگاه عصبی مرکزی، جمجمه، استخوان‌های دیستال، و گره‌های لنفی می‌باشند.

### اشکال بالینی

یافته‌های موجود در نخستین مراجعه شامل ضعف دید، لوچی<sup>۲</sup>، وجود یک تهرنگ سفید در مردمک «رفلکس چشم گربه»، و درد چشم و حساسیت آن در لمس هستند. این تومورها در صورت درمان نشدن معمولاً کشنده‌اند، اما پس از درمان زود هنگام با

- |                          |                       |
|--------------------------|-----------------------|
| 1- subarachnoid          | 2- strabismus         |
| 3- Wilms' tumor          | 4- aniridia           |
| 5- genital abnormalities | 6- mental retardation |
| 7- Denys-Drash syndrome  |                       |

ویلمز، بیماری‌ای که BWS دارند نیز در معرض خطر افزایش یافته ایجاد هیپاتوبلاستوم، تومورهای قشر غدد فوق کلیوی، رابدومیوسارکوم و تومورهای لوزالمعده هستند.

برعکس تومور ویلمز سندرمیک، ناهنجاری‌های مولکولی زمینه‌ای تومورهای اسپورادیک (به معنی غیر سندرمیک که ۹۰٪ کل موارد در کودکان را تشکیل می‌دهد)، اخیراً شناسایی شده است. بعضی از این ناهنجاری‌ها با ویژگی‌های بافت‌شناسی خاصی در ارتباطند که در ادامه شرح داده خواهد شد. به عنوان مثال، جهش‌های به دست آوردن عملکرد ژن رمزگذاری‌کننده *p13*، کانتین (فصل ۶)، در حدود ۱۰٪ تومورهای ویلمز اسپورادیک دیده شده است. سایر جهش‌های مکرر در ژن‌های رمزگذاری‌کننده پروتئین‌های دخیل در پردازش ریز RNA (*DICER1* و *DGCR8*، *DROSHA*) رخ می‌دهند؛ این جهش‌ها در ۲۰-۱۵٪ تومورهای ویلمز با بافت‌شناسی غالب بلاستمال دیده می‌شوند (مراجعه به مباحث بعدی). فرض بر این است که انحرافات فرایند پردازش ریز RNA منجر به کاهش سطوح بسیاری از ریز RNAهای بالغ می‌شود؛ به‌خصوص در خانواده *miR-200* که در طول شکل‌زایی<sup>۳</sup> در تبدیل بافت مزانشیمال به اپی‌تلیال دخیلند. عدم تبدیل مزانشیمال به اپی‌تلیال منجر به "توقف‌های" پایدار بلاستمال در کلیه شده (مراجعه به بحث ذیل) که تبدیل به تومور ویلمز می‌شود. در نهایتاً، تومورهایی با جهش *TP53*، پیش‌آگهی ضعیفی دارند و اغلب ظاهر آناپلاستیک متمایزی دارند که بحث خواهد شد.

### ریخت‌شناسی

تومور ویلمز معمولاً خود را به صورت یک توده بزرگ، منفرد، با حدود مشخص نشان می‌دهد، هرچند ۱۰٪ از آنها در زمان تشخیص دوطرفه یا چند مرکزی می‌باشند. در برش عرضی تومور نرم، همگن و به رنگ قهوه‌ای روشن تا خاکستری، همراه با کانون‌های گهگاهی از خونریزی، دژنراسانس کیستی و نکروز می‌باشد (شکل ۳۶-۷).

در مطالعات میکروسکوپی، تومورهای ویلمز با تلاش‌هایی قابل تشخیص برای خلاصه کردن مراحل مختلف کلیه‌زایی<sup>۴</sup> مشخص می‌گردند. ترکیب سه مرحله‌ای کلاسیک انواع سلولی بلاستمی<sup>۵</sup>، داربستی<sup>۶</sup> و اپی‌تلیال در

مبتلا به سندرم موسوم به سندرم دنیس - دراش می‌باشند نیز، در معرض خطر فوق‌العاده افزایش یافته‌ای (تقریباً ۹۰٪) از نظر ابتلا به تومور ویلمز قرار دارند. این سندرم با دیس‌ژنری غدد جنسی<sup>۱</sup> و ناهنجاری‌های کلیوی مشخص می‌شود. هر دوی این بیماری‌ها با ازدست‌رفتن ماده ژنتیکی موجود بر روی کروموزوم 11p13، جایی که محل ژن سرکوبگر سرطان *WT-1* در آنجا تعیین شده است، مرتبط می‌باشند. با این حال طبیعت ژنتیکی اختلال متفاوت است. بیماری‌ای که سندرم WAGR دارند فقدان مواد ژنتیکی *WT1* (نظیر حذف) دارند و بیماران مبتلا به DDS دچار جهش منفی غیرفعال‌کننده ناحیه حیاتی ژن هستند. (یک جهش منفی غالب با عملکرد آلل باقی مانده دست نخورده تداخل می‌کند). ژن *WT1* برای تکامل طبیعی کلیه و گنادها حمایتی است و تعجب‌آور نیست که غیرفعال‌سازی سرشتی یکی از نسخه‌های این ژن سبب اختلالات تناسلی - ادراری در انسان شود.

گروه سومی از بیماران، آنهایی که مبتلا به سندرم بکویت - ویدمن<sup>۲</sup> می‌باشند، نیز خطر افزایش یافته‌ای از نظر ابتلا به تومور ویلمز دارند. این بیماران بزرگی اندام‌های جداگانه بدن (مثل زبان، کلیه‌ها، یا کبد)، و یا بزرگی کلی قسمت‌هایی از بدن (همی‌هپرتروفی) دارند؛ بزرگ‌شدن سلول‌های قشر فوق کلیه (سیتومگالی آدرنال) یک ویژگی میکروسکوپی بارز است. سندرم بکویت - ویدمن مثالی از یک اختلال با نقش‌پذیری ژنومی است (قبلاً مورد بحث قرار گرفته است). جایگاه ژنتیکی دخیل در این بیماران نیز روی نوار p15.5 کروموزوم ۱۱ دیستال نسبت به لوکوس *WT1* قرار دارد. اگرچه این لوکوس به علت اینکه دومین لوکوس تومور ویلمز است *WT2* نامگذاری شده است، ولی هویت دقیق این ژن که در تومورزایی نقش دارد ناشناخته باقی مانده است. این ناحیه حاوی حداقل ۱۰ ژن است که به طور طبیعی یکی از دو آلل والدین را ظاهر می‌سازند و خاموش‌سازی رونویسی دیگر همولوگ والد با متیلاسیون ناحیه راه‌انداز که در منطقه آغاز رونویسی است انجام می‌شود. یکی از ژن‌های *WT2* نامزد در این منطقه عامل رشد بستر انسولینی نوع ۲ (*IGF-2*) است که به طور طبیعی تنها از آلل پدری به ارث می‌رسد، در حالیکه آلل مادری نیز به دنبال متیلاسیون نقش‌پذیر می‌گردد (مثلاً خاموش می‌شود). در برخی از تومورهای ویلمز، فقدان نقش‌پذیری (مثلاً بیان مجدد *IGF-2* توسط آلل مادری) نیز ظاهر می‌شود و به بیان بیش از حد پروتئین *IGF-2* می‌انجامد که سبب بزرگی اعضا و سرطان‌زایی می‌گردد. بنابراین این ارتباطات نشان می‌دهد که در برخی از موارد، ناهنجاری‌های مادرزادی تومورها، دارای تظاهرات مشابه آسیب ژنتیکی درگیرکننده یک ژن واحد یا ژن‌های بسیار نزدیک بهم می‌باشند. علاوه بر تومور

1- gonadal dysgenesis

2- Beckwith-Wiedmann syndrome

3- morphogenesis

5- blastomal

4- nephrogenesis

6- stromal

بقایای اسکروتیک عمدتاً حاوی بافت فیبروزی و گاهی اوقات توپول‌ها یا گلوبول‌های مخلوط و تمایز نیافته متغیر می‌باشند. اثبات وجود بقایای نفروژنیک در نمونه بریده شده از بیمار اهمیت دارد، چون این بیماران در معرض افزایش خطر ابتلا به تومور ویلمز در کلیه طرف مقابل قرار دارند.

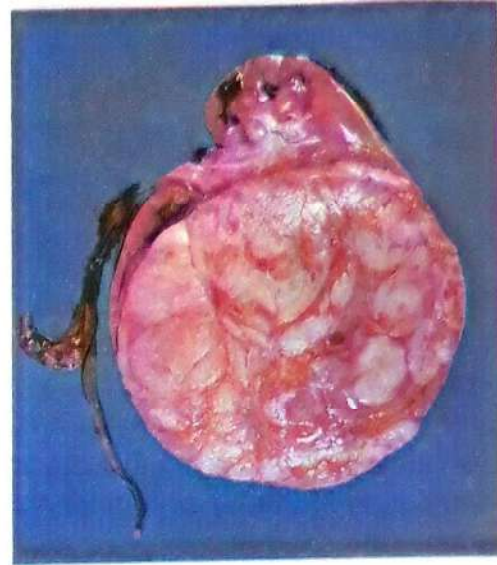
### سیر بالینی

شکایات بیماران را معمولاً می‌توان به اندازه عظیم تومور نسبت داد. به طور شایع یک توده شکمی قابل لمس وجود دارد که ممکن است به آن سوی خط وسط و به سمت پایین به درون لگن گسترش یافته باشد، با شیوع کمتر، بیمار با تب و درد شکمی، همراه با هماچوری یا، گهگاه، انسداد روده در نتیجه فشار ناشی از تومور، مراجعه می‌نماید. پروگنوز برای مبتلایان به تومور ویلمز عموماً بسیار خوب است. نتایجی عالی با ترکیبی از نفرکتومی و شیمی‌درمانی به دست آمده‌اند. آناپلازی نشانه پیش‌آگهی بد است اما تنها اگر منتشر باشد. تا زمانی که نئوپلازی موضعی است و محدود به نمونه‌های کلیه برداشته شده است، پیش‌آگهی با توموری که شواهدی از آناپلازی ندارد، تفاوتی نمی‌کند.

### خلاصه

#### تومور ویلمز

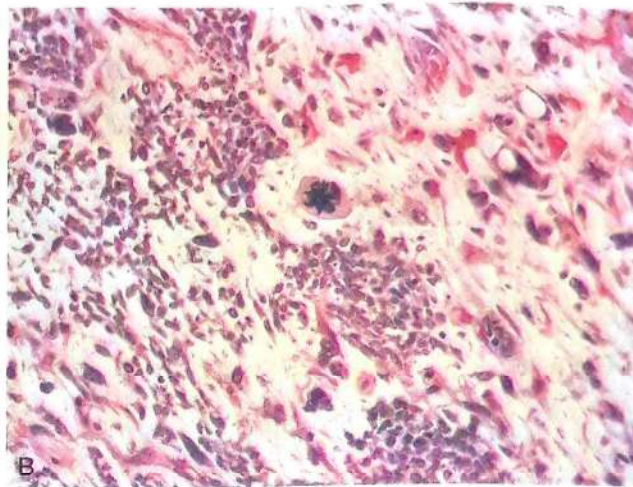
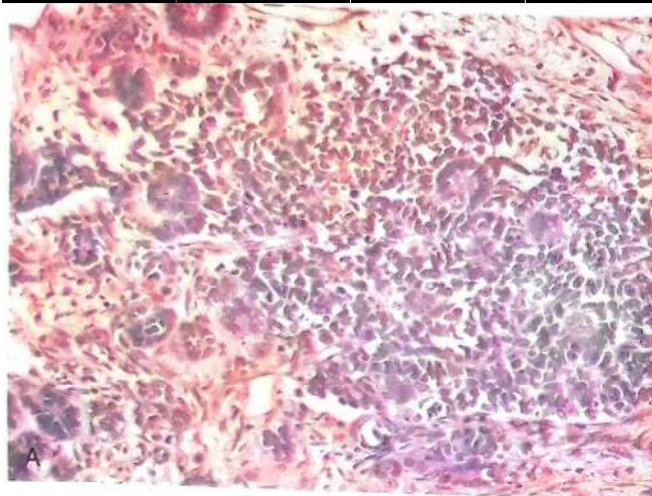
- تومور ویلمز شایع‌ترین تومور کلیه در دوران کودکی است.
- بیمارانی که به یکی از سه سندرم زیر مبتلا هستند در معرض خطر بالای تومور ویلمز می‌باشند: دنیس - دراش، بکویت - ویدمن و سندرم WAGR (تومور ویلمز، فقدان عنبیه، ناهنجاری‌های تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی).
- سندرم WAGR و سندرم دنیس - دراش با غیرفعال‌سازی WT1 مرتبط هستند. در حالی که بکویت - ویدمن به علت ناهنجاری در نقش‌پذیری ژنومی در لوکوس WT2 که اساساً ژن IGF2 را درگیر می‌کند ایجاد می‌شود.
- اجزای ریخت‌شناسی تومور ویلمز، بلاستوما (سلول‌های کوچک مدور آبی رنگ) و عناصر اپی‌تلیالی و بستر هستند.
- بقایای کلیوی ضایعات پیش‌ساز تومورهای ویلمز هستند.



شکل ۳۶-۷ تومور ویلمز در قطب تحتانی کلیه همراه با رنگ مشخصه قهوه‌ای روشن تا خاکستری و حاشیه‌های کاملاً مشخص.

اکثر ضایعات مشاهده می‌شود، هرچند درصد هر یک از اجزاء متغیر است (شکل ۳۷A-۷). ورقه‌هایی از سلول‌های کوچک آبی، که ویژگی‌های متمایزکننده اندکی دارند، مشخصه جزء بلاستومی هستند. «تمایز» اپی‌تلیال معمولاً به شکل لوله‌ها یا گلوبول‌های نافرجام می‌باشد. ماهیت سلول‌های داربستی معمولاً فیبروکیستیک یا میکسوئید است، هرچند «تمایز» به ماهیچه اسکلتی ناشایع نمی‌باشد. به‌ندرت، سایر عناصر غیرهترولوگ، شامل اپی‌تلیوم سنگفرشی یا موسینی، ماهیچه صاف، بافت چربی، غضروف و بافت استئوئید و نفروژنیک، شناسایی می‌شوند. حدوداً ۵٪ از تومورها حاوی کانون‌هایی از آناپلازی می‌باشند (سلول‌هایی با هسته‌هایی بزرگ، پررنگ و چندشکل و میتوزهای ناهنجار) (شکل ۳۷B-۷). حضور آناپلازی با جهش‌های TP53 اکتسابی ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی مرتبط است. الگوی توزیع سلول‌های آناپلاستیک در داخل تومورهای اولیه (کانونی یا منتشر)، تأثیر مهمی در درمان و پیش‌آگهی دارد (بعداً شرح داده می‌شود).

بقایای نفروژنیک، ضایعات پیش‌ساز تومورهای ویلمز قلمداد شده‌اند و گاهی اوقات در پارانشیم کلیوی مجاور تومور وجود دارند. بقایای نفروژنیک در نمای ظاهری دارای یک طیف بافت‌شناختی هستند، که از توده‌های گسترش‌یافته مشابه تومور ویلمز (بقایای هیپرپلاستیک) تا



شکل ۳۷-۷ (A) تومور ویلمز با سلول‌های آبی محکم به هم چسبیده در همراهی با اجزاء بلاستمی و گسترش توبول‌های اولیه که نشان‌دهنده ساختار اپی‌تلیالی است. اگرچه اشکال میتوزی متعدد دیده می‌شوند، در این میدان (میکروسکوپی) هیچ کدام آتیپیک نیستند. (B) آناپلازی منطقه‌ای در مناطق دیگر این مورد تومور ویلمز وجود دارد که با سلول‌های هیپرکروماتیک، هسته‌های پلی‌مرف و میتوز غیرطبیعی مشخص می‌شود.

روش‌های بیشتر شناخته شده در بندهای آتی توضیح داده می‌شوند. یک نکته مهم در این مقطع، فارغ از روش مورد استفاده، انحراف ژنتیکی مورد سؤال است که می‌تواند هم در سلول‌های زایا (حاضر در هر سلول فرد مبتلا، مثل جهش *CFTR* موجود در بیمار فیروز کیستیک) و هم در سلول‌های سوماتیک (محدود به انواع خاصی از بافت یا ضایعات، مثل تقویت *MYCN* در سلول‌های نوروبلاستوم) باشد. این مسئله می‌تواند طبیعت نمونه (مثل لنفوسیت‌های خون محیطی [PBLs]، بزاق، بافت توموری) مورد استفاده برای آرایه را توضیح دهد.

#### موارد لزوم آنالیز ژنتیکی

به‌طور کلی، آزمایشات ژنتیکی را می‌توان به دو گروه بررسی‌های قبل و بعد از تولد تقسیم‌بندی کرد. در مورد بیماری‌های ارثی، تست ژنتیکی در مراحل پره‌ناتال یا بعد از تولد پیشنهاد می‌شود. این روش‌ها ممکن است شامل سیتوژنتیک معمولی، FISH، تشخیص‌های مولکولی و یا ترکیبی از این تکنیک‌ها باشند.

آنالیز ژنتیکی پیش از تولد باید به همه بیماران که در معرض خطر داشتن اعقاب ناهنجار از نظر سیتوژنتیکی قرار دارند پیشنهاد شود. این آنالیز را می‌توان بر روی سلول‌های به دست آمده از طریق آمینوسنتز، بر روی نمونه‌برداری پرز کوریونی، یا بر روی خون مادری به همراه توالی‌یابی نسل جدید نمونه‌برداری

#### تشخیص مولکولی اختلالات مندلی و پیچیده

در دوره در دسترس بودن روش‌های تشخیص مولکولی، تشخیص اختلالات ژنتیکی به شناسایی تولیدات غیرطبیعی ژنی (مثل هموگلوبین جهش‌یافته یا متابولیت‌های غیرطبیعی) یا تأثیرات بالینی آنها (مثل عقب‌افتادگی ذهنی در PKU) وابسته است. عوامل متعددی از آن زمان باعث گسترش سریع روش‌های تشخیصی از حیطه محدود فعالیت قبلی به یک حضور متداول در آزمایشگاه‌های آسیب‌شناسی دانشگاهی و تجاری (که تخمین فعلی برای بازار جهانی آن به ده‌ها میلیارد دلار می‌رسد) شده است. این عوامل شامل (۱) تعیین توالی ژنوم انسانی و وجود این اطلاعات در دسترس عموم (۲) در دسترس بودن کیت‌های متعدد واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) تولید شده برای تشخیص اختلالات ژنتیکی خاص (۳) در دسترس بودن ریزآرایه‌های با کیفیت بالا (تراشه‌های ژنی) که می‌توانند هم با DNA و هم با RNA در معیارهای ژنومی با یک ساختار و چارچوب<sup>۱</sup> یکسان اطلاعات استخراج کنند؛ و در نهایت (۴) پیدایش تکنولوژی‌های توالی‌یابی بسیار کارآمد و خودکار "نسل آینده" (NextGen). دو مورد پیشرفت اخیر به‌طور خاص در زمینه پژوهش‌های جدید برای روشن کردن پایه ژنی اختلالات ژنی و مندلی بسیار مفید بوده‌اند. با اینکه بحث با جزئیات در مورد تشخیص مولکولی فراتر از حوزه این کتاب است، بعضی از

1- platform

مابع<sup>۱</sup> انجام داد. برخی از موارد مهم لزوم به قرار زیر می‌باشند:

- بالا بودن سن مادر (بیش از ۳۴ سال) به علت خطر بیشتر از نظر بروز تریزومی‌ها
- وجود والدی حامل یک جابه‌جایی متقابل متوازن، جابه‌جایی روبرتسونی، یا وارونگی (در این موارد سلول‌های جنسی ممکن است نامتوازن باشند و از این رو اعقاب چنین والدی در معرض خطر ابتلا به اختلالات کروموزومی قرار دارند)
- ناهنجاری‌های جنینی مشاهده شده در سونوگرافی، یا نتایج غیر طبیعی غربالگری خون مادری
- وجود یک فرزند قبلی مبتلا به یک ناهنجاری کروموزومی
- وجود والدی که حامل یک اختلال ژنتیکی وابسته به X است (جهت تعیین جنسیت جنین)

آنالیز ژنتیکی پس از تولد معمولاً بر روی لنفوسیت‌های خون محیطی انجام می‌شود. مواد لزوم آن به قرار زیر هستند:

- وجود آنومالی‌های متعدد مادرزادی
- شک به سندرم متابولیک
- عقب‌ماندگی ذهنی توجیه نشده و/یا تأخیر تکاملی توجیه نشده
- شک به آنپلوئیدی (مثلاً، وجود ویژگی‌های سندرم داون) یا سایر ناهنجاری‌های کروموزومی سندرمیک (مانند حذف، واژگونی)
- شک به بیماری تک‌ژنی (قبلاً شناخته شده یا ناشناخته)

تغییرات ژنتیکی اکتسابی مانند جهش‌های سوماتیک در سرطان، با ابداع درمان‌های هدف‌دار به صورت روزافزونی تبدیل به موضوع تمرکز مهمی در آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی شده است. با این که تست‌های ژنی منفرد (جهش‌های *EGFR* یا *BRAF*، تکثیر *NER2*) برای مدتی برای کمک به تصمیم‌گیری درمان استفاده می‌شوند، با انواع رویکردهای توالی‌یابی نسل جدید با هزینه<sup>۲</sup> - اثرگذاری بالا، بررسی تعداد زیادی از ژن‌های رمزگذاری‌کننده (اغلب در ۱۰۰s) و جابه‌جایی‌های منجر به سرطان را در یک جهش امکان‌پذیر ساخته است. تیم بالینی معمولاً گزارش ژنومیکی<sup>۳</sup> از سرطان بیمار دریافت می‌کند که شامل توصیه‌های درمان هدف‌دار مولکولی امکان‌پذیر می‌باشد. موضوع مهم دیگری در حوزه<sup>۴</sup> تشخیص مولکولی، شناسایی سریع بیماری‌های عفونی (مانند سل مشکوک یا پاتوژن‌های ویروالنتی مانند ابولا) با استفاده از رویکردهای مبتنی بر DNA می‌باشد. در کل، این رویکردها زمان مورد نیاز برای تشخیص را از هفته‌ها به روزها کاهش داده‌اند. آزمایشگاه‌های تشخیص

مولکولی، علاوه بر شناسایی نوظهور پاتوژن‌ها، شناسایی مقاومت به درمان (مانند جهش‌های اکتسابی در ویروس‌های آنفلوآنزا که آنها را نسبت به ضد ویروس‌ها مقاوم می‌سازد) و پایش اثرگذاری درمان با استفاده از تست‌های<sup>۱</sup> لود ویروسی<sup>۲</sup> در خون را نیز امکان‌پذیر ساخته است. متغیرهای مشابهی (سنجش اثرگذاری درمان و ظهور مقاومت) نیز در مبتلایان به سرطان به صورت گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد.

از آنجا که پیشرفت‌های سریعی در تشخیص مولکولی صورت گرفته است، اصطلاحاتی مانند<sup>۳</sup> درمان<sup>۴</sup> انفرادی<sup>۵</sup> و<sup>۶</sup> طب دقت<sup>۷</sup> به صورت فزاینده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ به این صورت که درمان بر اساس نیاز بیمار به صورت انفرادی تعیین می‌شود. امید است که این انتظارات در آینده‌ای نزدیک به حقیقت بپیوندد. حال به بعضی از رویکردهای شایع مورد استفاده در آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی برای ارزیابی اندیکاسیون‌های اکتسابی و ارثی می‌پردازیم.

### تشخیص مولکولی اختلالات تعداد رونوشت

همان‌طور که تاکنون در این فصل مورد بررسی قرار گرفت، بیماری‌های متفاوتی می‌توانند در نتیجه ناهنجاری‌های تعداد رونوشت در سطح کل کروموزوم (تریزومی ۲۱) یا قطعات کروموزومی (سندرم حذف 22q11)، یا حذف‌های داخل ژنی<sup>۱</sup> بسیار کوچک<sup>۲</sup> (سندرم WAGR) ایجاد شوند. آنالیز کاریوتیپ کروموزوم‌ها توسط نواریندی G هنوز روش کلاسیک برای تشخیص تغییرات در سطح کروموزومی است؛ به هر حال همان‌طور که انتظار می‌رود، وضوح این روش نسبتاً کم است. برای تشخیص تغییرات در سطح زیر کروموزومی، هم آنالیز متمرکز مناطق کروموزومی توسط FISH و هم روش‌های کل ژنومی مثل دوره‌سازی بنسی ژنومی (CGH)<sup>۳</sup> باب شده‌اند.

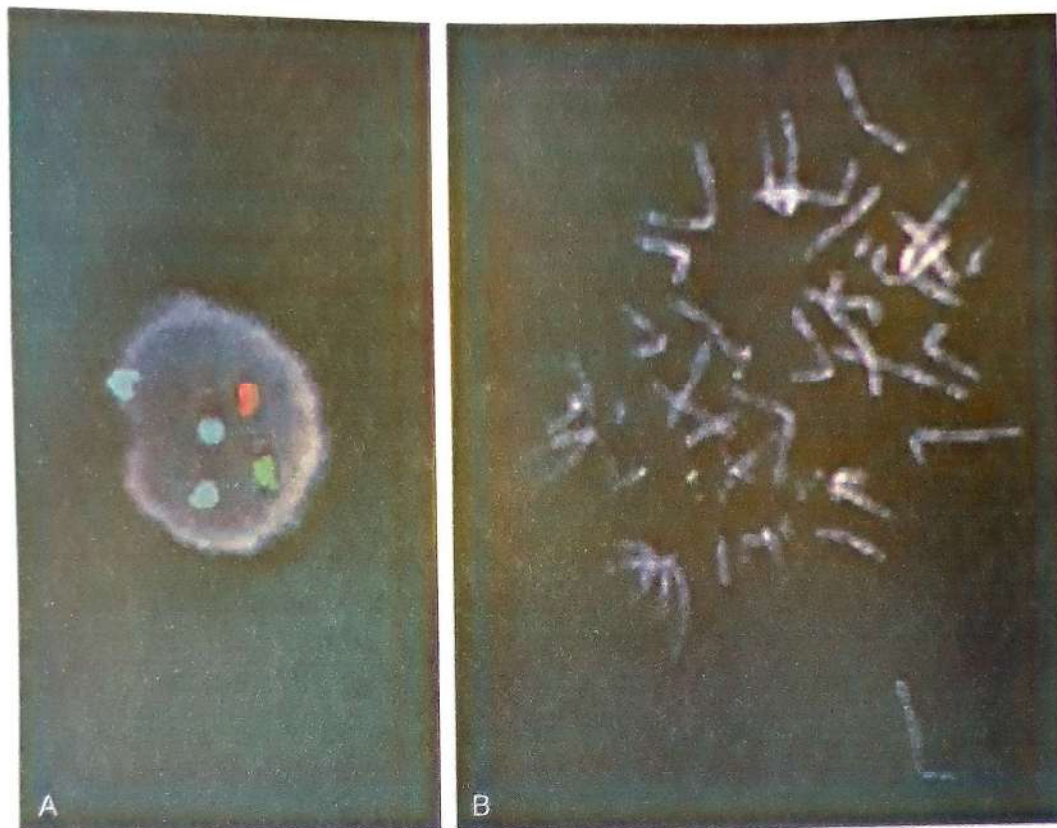
### دوره‌سازی در جای فلورسانس

در روش FISH از کاوشگرهای DNA برای تشخیص توالی‌های مختص نواحی کروموزومی استفاده می‌شود. اندازه این نواحی بیشتر از ۱۰۰ کیلو باز است که نشان‌دهنده محدودیت وضوح این روش برای تشخیص تغییرات کروموزومی است. این کاوشگرها با رنگ‌های فلورسانس نشان‌گذاری می‌شوند و در گستره متافازی یا هسته اینترفاز استفاده می‌شوند. کاوشگر به توالی مکمل خود جفت می‌شود و به این ترتیب منطقه خاصی از کروموزوم را مشخص می‌کند که در زیر میکروسکوپ فلورسانس قابل

1- intragenic

2- submicroscopic

3- comparative genomic hybridization



شکل ۷-۳۸ دورگه‌سازی در جای فلورسان (FISH). (A) هسته اینترفاز از یک بیمار مذکر مشکوک به تریزومی ۱۸. سه کاوشگر فلورسان متفاوت در یک "مخلوط FISH" به کار رفته‌اند - کاوشگر سبز با سانترومر کروموزوم X (یک نسخه)، کاوشگر قرمز با سانترومر کروموزوم Y (یک نسخه)، و کاوشگر آبی با سانترومر کروموزوم ۱۸ (سه نسخه) دورگه‌سازی می‌کنند. (B) گسترش متافازی که در آن دو کاوشگر فلورسان به کار رفته‌اند، که یکی از آنها با ناحیه کروموزومی 22q13 (سبز) و دیگری با ناحیه کروموزومی 22q11.2 (قرمز) دورگه‌سازی می‌کنند. دو سیگنال 22q13 وجود دارد. یکی از این دو کروموزوم با کاوشگر مربوط به 22q11.2 رنگ نمی‌گیرند، که حاکی از یک حذف کوچک در این ناحیه است. این حذف منجر به بروز سندرم حذف 22q11.2 (سندرم دی‌ژرژ) می‌شود.

### دورگه‌سازی ژنومی بر پایه آرایه

FISH به دانش قبلی از یک یا چند ناحیه کروموزومی خاص مشکوک به تغییر در نمونه آزمایشگاهی نیاز دارد. با این حال، ناهنجاری‌های ژنومیک را نیز می‌توان بدون دانش قبلی با استفاده از فناوری ریزآرایه برای انجام بررسی کامل ژنومیک شناسایی کرد. فناوری‌های نسل اول برای دورگه‌سازی ژنومیک رقابتی (CGH) طراحی شده بودند، در حالی که صفحات جدیدتر رویکردهای ژنوتیپی پلی‌مریسم نوکلئوتید مستقر (SNP) را نیز در بر دارد، که چندین فایده دارد.

در دورگه‌سازی ژنومیک رقابتی آرایه (aCGH)، DNA آزمون و DNA مرجع (طبیعی) با دو رنگ فلورسانت متفاوت (به ترتیب قرمز و سبز) نشان‌گذاری شده‌اند. این نمونه‌هایی که به طرز متفاوتی نشانه‌گذاری شدند، همراه هم در یک آرایه

مشاهده است. توانایی FISH برای شرایط تقسیم سلولی، در مواردی که نیاز به تشخیص سریع می‌باشد بی‌ارزش است (مثلاً در یک نوزاد بسیار بدحال که مشکوک به داشتن یک اختلال ژنتیکی زمینه‌ای است). این بررسی را می‌توان روی نمونه‌های پیش از تولد (مثل سلول‌هایی که از بند ناف به دست می‌آیند، بیوپسی پرزهای کوریونی یا خون بند ناف)، لنفوسیت‌های خون محیطی و حتی قطعات بافتی بایگانی شده انجام داد. FISH برای یافتن اختلالات تعدادی کروموزوم‌ها (آنپلوئیدی) (شکل ۷-۳۸A)، به منظور پیدا کردن ریزحذف‌های مختصر (شکل ۷-۳۸B) یا جابه‌جایی‌های پیچیده که به وسیله کاریوتیپ معمول قابل تشخیص نیستند، یا تحلیل تقویت ژنی (مثل تقویت NMYC در نوروبلاستوما) و برای نقشه‌برداری ژن‌های جالب توجه به تازگی جدا شده از محل کروموزومی خود به کار می‌رود.

نقطه گذاری شده با پروب های DNA (که ژنوم انسان را با فواصل منظم می پوشانند و معمولاً تمام ۲۲ اتوزوم و کروموزوم های جنسی را پوشش می دهند) دورگه سازی می شوند. در هر محل پروب کروموزومی، انتقال DNA نشان دار از دو نمونه مقایسه می شود. در صورتی که دو نمونه یکسان باشند (به این معنی که نمونه دیپلوئید است)، تمام نقطه های روی آرایه به رنگ زرد در می آیند (در نتیجه اختلاط مساوی دو رنگ سبز و زرد). برعکس، در صورتی که حتی یک دوربرسازی یا حذف نقطه ای وجود داشته باشد، نقطه های پروب مربوط به آن، انحراف به سمت قرمز یا سبز (بسته به افزایش یا کاهش ماده) را نمایش داده و تعیین بسیار دقیق واریان های تعداد رونوشت در طول ژنوم را امکان پذیر می سازد.

انواع جدیدتر "قطعات SNP" بر اساس یک مفهوم مشابه ایجاد شده اند، اما پروب ها برای شناسایی محل های SNP در طول ژنوم طراحی شده اند که مزایایی نسبت به روش CGH دارد. همانطور که در فصل یک بحث شد، SNP ها شایع ترین نوع پلی مرفیسم DNA می باشند که تقریباً در هر ۱۰۰۰ نوکلئوتید در کل ژنوم (مانند اگزون ها، اینترون ها، و توالی های تنظیمی) حضور دارند. بنابراین، SNP ها دو نقش را ایفا می کنند: (۱) به عنوان نشانه فیزیکی در ژنوم و (۲) به عنوان نشانه ای که از طریق آن می توان انتقال را از والدین به فرزند پیگیری کرد. صفحات متعدد آزمایشگاهی وجود دارند که به ما امکان بررسی SNR در کل ژنوم را بر روی آرایه ها می دهد. همانند پروب های CGH، می توان از روش های در بردارنده SNR برای تعیین تعداد تغییرات رونوشت استفاده کرد. علاوه بر این، با افتراق بین آلل های SNP در هر محل خاص می توان به اطلاعات زیگوسیتی دست یافت (شکل ۳۹-۷). به این معنی که به عنوان مثال قطعات SNP می توانند دیزومی تک والدی را در ناحیه میتوای که محتوای DNA دیپلوئید دارد تشخیص دهند. نسل امروزی آرایه های SNP کاملاً جامع است و بزرگ ترین آنها بیش از ۴ میلیون پروب SNP را شامل می شود. در نتیجه، فناوری، تکیه گاه اصلی مطالعات ارتباطی گسترده ژنوم (GWAS) ها که بعداً بحث خواهد شد) می باشد.

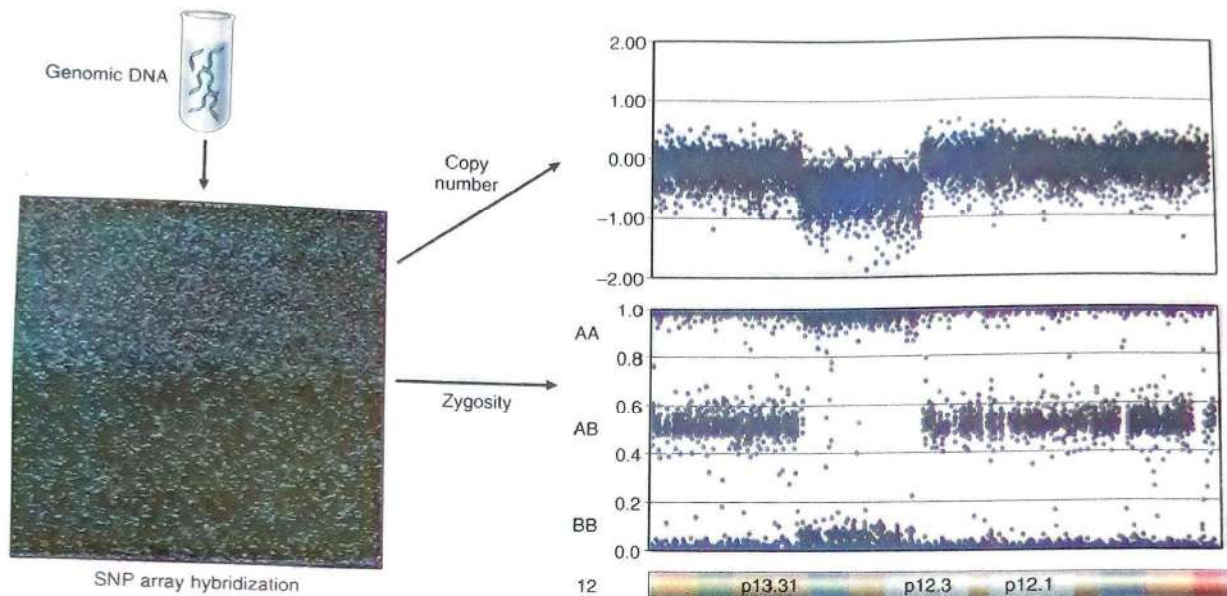
#### شناسایی مستقیم جهش های DNA با آنالیز PCR

آنالیز PCR نیازمند تقویت بالقوه DNA می باشد و برای تشخیص مولکولی مورد استفاده قرار می گیرد. اگر RNA به عنوان سوسترا به کار رود، باید ابتدا ترجمه معکوس گردد تا cDNA به دست آید و سپس توسط PCR تقویت گردد. این روش که از رونویسی معکوس (RT) استفاده می کند، اختصاراً RT-PCR نامیده می شود. از ملزومات شناسایی مستقیم،

دانستن توالی طبیعی ژن است. برای مشخص نمودن ژن جهش یافته، دو آغازگر که به انتهای ۳' و ۵' توالی طبیعی متصل می شوند، طراحی می گردند. با به کارگیری DNA پلی مرز و چرخه دمایی مناسب، DNA هدف به شدت تقویت می شود و میلیون ها نسخه از توالی DNA بین دو محل آغازگر تولید می گردد. شناسایی توالی غیرطبیعی به روش های متعددی مقدور می باشد:

- توالی یابی سنگر که به نام ابداع کننده آن Nobellaureate Frederick Sanger نامگذاری شده است، برای سال های زیادی بار توالی یابی ژنومی (شامل پروژه ژنوم انسانی) را بر دوش کشیده است. در این روش، DNA تکثیر شده با یک DNA پلی مرز، یک پیش برنده DNA، نوکلئوتید، و چهار نوکلئوتید (C، G، T، و A) بن بست (پایان دهنده دی - دئوکسی) نشاندار شده با آویزه های مختلف فلورسنت مخلوط می شود. واکنش بعدی منجر به تولید مجموعه ای از مولکول های DNA (با تمام طول های ممکن تا کیلوباز) می شود که هر یک با آویزه ای نشاندار شده است که با بازی که به علت الحاق یکی از نوکلئوتیدهای خاتمه دهنده واکنش در آن متوقف شده است تطابق دارد. پس از جداسازی سایز توسط الکتروفورز مویرگی، توالی دقیق را می توان "خواند" و با توالی طبیعی مقایسه کرد تا حضور جهش ها را شناسایی کرد. بسیاری از کاربردهای توالی یابی سنگر (و سایر رویکردهای مبتنی بر PCR) شروع به جایگزین شدن توسط توالی یابی نسل جدید (که بعداً بحث خواهد شد) کرده است؛ به خصوص هنگامی که بررسی ژن های بزرگ یا متعدد ضروری است. با این وجود، حتی در سال ۲۰۱۶، توالی یابی سنگر به عنوان استاندارد طلایی بسیاری از آرایه های ژنوتیپی مطرح می باشد.

- روش دیگر برای تشخیص جهش در مناطق نوکلئوتیدی خاص (مثلاً جهش کدون ۱۲ در انکوژن KRAS که گلیسین [GGT] را به آسپارتیک اسید [GAT] تبدیل می کند)، افزودن نوکلئوتید نشانه گذاری شده C و T به ترکیب PCR است که به ترتیب مکمل توالی دست نخورده (G) یا جهش یافته (A) می باشد. از آنجا که این دو نوکلئوتید با فلوروفورهای مختلفی نشانه گذاری می شوند، فلورسانس که با محصول PCR به دست می آید، برحسب اینکه "C" یا "T" باشد دارای یک نوع رنگ خواهد بود (شکل ۴۰-۷). مزیت این روش اختصاصی آلل آن است که حساسیت بیشتری نسبت به توالی یابی سنگر دارد که حتی اگر توالی های DNA جهش یافته بخش کوچکی (حدود ۱٪) از



شکل ۳۹-۷ بررسی تغییر تعداد رونوشت از طریق آرایه سیتوژنومیک SNP. DNA ژنومیک نشانه‌گذاری شده و به آرایه‌ای شامل میلیون‌ها نقطه پروب دورگه‌سازی می‌شود. تعداد رونوشت از طریق شدت کلی و ژنوتیپ از طریق نسبت آلی تعیین می‌شود. مثالی که در اینجا نشان داده شده است، بازوی p کروموزوم ۱۲ در لوسمی اطفال است. در اینجا نواحی طبیعی (سبز)، نشان‌دهنده محتوای DNA خنثی (دپلوئید) است و طرح زیگوسیته نشان‌دهنده نبود هتروزیگوسیته است (ژنوتیپ AB)؛ این یافته‌ها به همراه، هم، حضور یک حذف در یک رونوشت کروموزوم 12p را نشان می‌دهد.

جایگزینی توسط فناوری‌های توالی‌یابی نسل جدید (NGS) می‌باشند.

- اگر در این مبحث از فناوری توالی‌یابی نسل آینده ("Nextgen") یاد نکنیم، کوتاهی کرده‌ایم. از آن جا که به توالی‌یابی سنگر (که پیش‌تر اشاره شد) "نسل اول" گفته می‌شود، توالی‌یابی Nextgen این چنین نامیده می‌شود. در دسترس بودن فناوری توالی‌یابی Nextgen با حجم مستقیم اطلاعات توالی‌یابی (بیشتر از ۱ گیگا جفت باز یا ۱,۰۰۰,۰۰۰,۰۰۰ جفت باز DNA در روز!) و هزینه‌های نسبتاً ارزان این توان را دارد که تشخیص مولکولی را به شدت تغییر دهد. پروژه ژنوم کلی انسانی کمی بیشتر از ۳ گیگا باز است، بنابراین "توالی‌یابی تمام ژنوم" واقعی می‌تواند در طی چند روز چندین بار صورت بگیرد. در مقایسه با توالی‌یابی سنگر، فناوری توالی‌یابی NextGen راه‌هایی را به کار می‌گیرد که در آنها توالی‌یابی قطعات متعدد ژنوم انسانی (DNA یا cDNA) می‌تواند به صورت همزمان انجام بگیرد (توالی‌یابی همزمان گسترده) و به این ترتیب

کل DNA را تشکیل دهند آن را شناسایی می‌کند (مثلاً در مورد نمونه‌های بالینی بیماران مشکوک به بدخیمی)، واریان فوق‌حساسی از آرایه، که PCR دیجیتال قطره‌ای نامیده می‌شود، عیناً DNA الگو (یا cDNA) را به هزاران تا میلیون‌ها قطره روغنی میکروسکوپی جداسازی می‌کند، به صورتی که هر قطره شامل بیش از یک رشته DNA الگو (به همراه معرف PCR ضروری) نمی‌باشد. سپس هر یک از این "ریزواکنشگرها" محصول PCR مربوط به خودش را تولید می‌کند که می‌توان آن را به صورت دیجیتال یکپارچه‌سازی کرد و از نظر وجود آلل‌های جهش یافته بررسی کرد. با بررسی هر الگو به صورت منفرد و موازی، به جای یک واکنش PCR منفرد، PCA دیجیتال قطره‌ای حساسیت ویژه‌ای دارد و قادر است حتی یک رشته DNA جهش یافته را در ۱۰۰۰۰ مولکول نوع وحشی (Wild type) یا بیشتر شناسایی کند.

#### توالی‌یابی نسل جدید

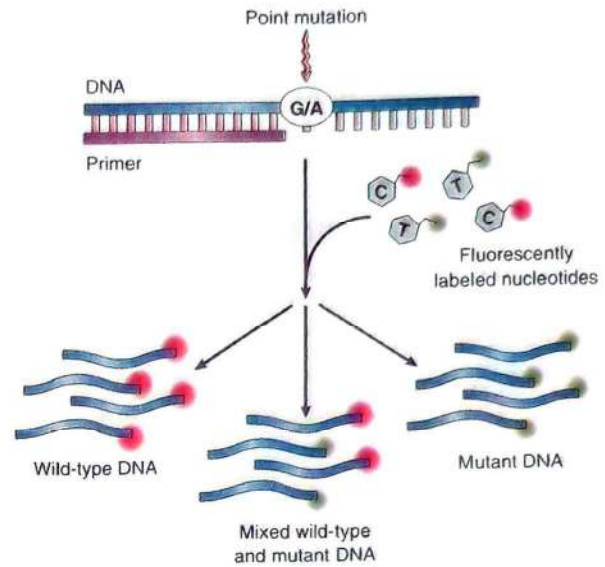
به صورت روزافزونی، تقریباً تمام کاربردهای تشخیص مولکولی‌ای که به ارزیابی DNA (یا RNA) نیاز دارند، در حال

ژنوم، شناسایی تواتر آلی ۱ درصد را امکان‌پذیر می‌سازد. بنابراین NGS به خصوص در هنگام جستجوی جهش‌ها در نمونه‌برداری بافتی‌ای که شامل استرومای غیر نئوپلاستیک بیشتری نسبت به سلول‌های توموری است، کاربردی می‌باشد. کاربردهای بالینی و تحقیقاتی NGS (که می‌توان آن را بر روی DNA رده زایا یا سوماتیک، یا هر دو اعمال کرد) عبارتند از توالی‌یابی هدف‌دار (معمولاً گروهی از چند ژن تا چند صد ژن)؛ توالی‌یابی کل اگزوم (WES، که تمام نواحی رمزگذاری‌کننده ژنوم انسانی را بررسی می‌کند)؛ و توالی‌یابی کل ژنوم (WGS، که شامل ۹۰٪ باقی‌مانده ژنوم انسانی حاوی نواحی‌ای که RNAهای غیر رمزگذاری‌کننده را بیان می‌کند). NGS را می‌توان علاوه بر اندازه‌گیری DNA، برای بخش ترانس‌کریپتوم (RNA-Seq) و نواحی اتصال کل ژنوم برای عوامل رونویسی یا هیستون‌ها (توالی‌یابی و رسوب ایمنی کروماتین یا ChIP-Seq) استفاده کرد.

## آنالیز پیوستگی<sup>۲</sup> و مطالعات همکارانه تمامیت ژنوم

تشخیص مستقیم ژنی تنها در صورتی ممکن است که ژن جهش‌یافته مسئول اختلال ژنتیکی شناسایی و توالی‌های نوکلئوتیدی آنها شناخته شده باشند. در تعداد زیادی از بیماری‌های ژنتیکی، شامل برخی که نسبتاً شایعند، تشخیص ژنی مستقیم امکان‌پذیر نیست، چون یا توالی ژن مورد نظر مشخص نیست، و یا بیماری چندعاملی است (چندژنی) و هیچ ژن منفردی درگیر نمی‌باشد. در چنین مواردی دو نوع آنالیز می‌تواند انجام گیرد تا از شناسایی ژن (یا ژن‌های) مرتبط با بیماری به صورت غیرمغرضانه<sup>۳</sup> باشد: آنالیز پیوستگی و مطالعات همکارانه تمامیت ژنوم (GWASs). در هر دو مثال نشانگرهای جانشین در ژنوم که نشانگرهای لوکوس<sup>۴</sup> نیز نامیده می‌شوند باید برای تعیین مکان مناطق کروموزومی هدف استفاده شوند. این مسئله بر پایه اتصال آنها به یک یا چند ژن مفروض بیماریزای اتفاق می‌افتد. نشانگرهای لوکوس به کار گرفته شده دیگرگونگی‌های رخ داده در توالی DNA به صورت طبیعی هستند که به عنوان پلی‌مرفیسم (معمولاً SNP) شناخته می‌شوند.

دو کشف مهم در فناوری استفاده از SNPها را به عنوان "جستجوکنندگان ژن<sup>۵</sup>" با خروجی بالا امکان‌پذیر کرده است.

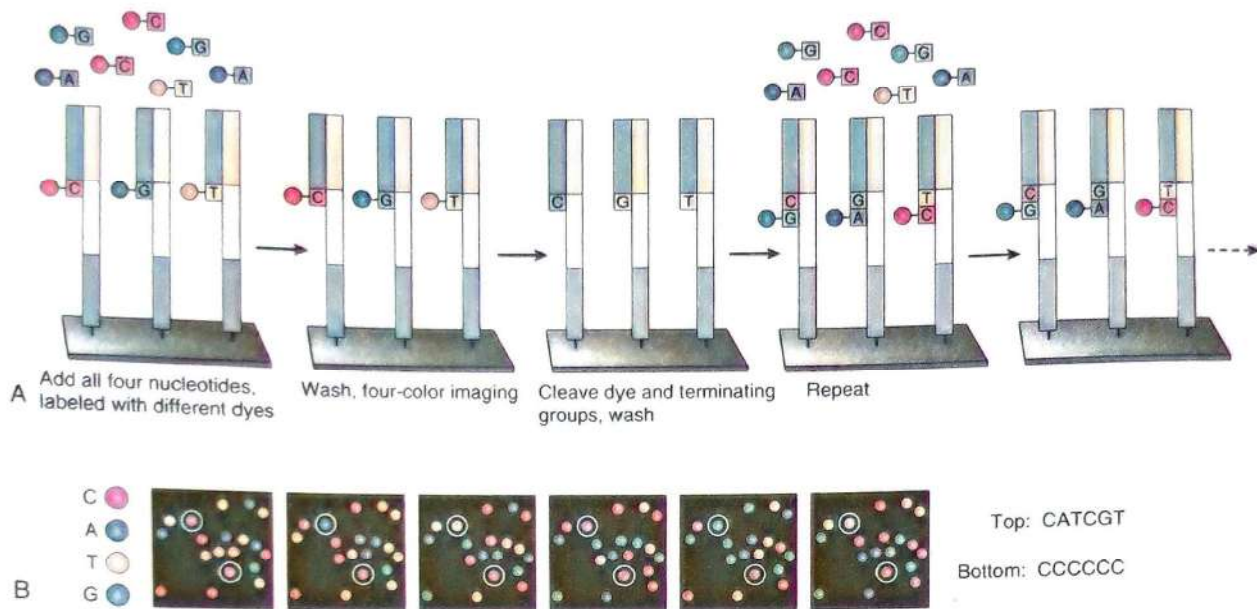


شکل ۴۰-۷ PCR اختصاصی آلل برای شناسایی جهش نمونه ناهمگن دارای ترکیب DNA طبیعی و جهش‌یافته. مکمل‌های نوکلئوتیدی انواع جهش‌یافته و دست‌نخورده در ناحیه باز مفروض، با فلوروزهای گوناگون نشانه‌گذاری شده‌اند. محصولات PCR بازتاب‌های فلورسانس را با شدت‌های مختلف براساس نسبت DNA جهش‌یافته به دست‌نخورده، به معرض نمایش می‌گذارد.

به‌طور قابل ملاحظه‌ای سرعت را افزایش دهد (شکل ۴۱-۷). نوکلئوتیدهای نشان‌دار شده با فلورسانس به‌طور متحد مکمل رشته‌های DNA قالب هستند که بر روی یک فاز جامد بی‌حرکت شده‌اند، و در هر چرخه در هر قالب یک نوکلئوتید اضافه می‌شود. چرخه‌ها تا وقتی که درازای کافی برای خواندن تولید شود ادامه می‌یابند، سپس با اسفاده از زیست‌داده‌ورزی‌های<sup>۱</sup> پیشرفته بر روی ژنوم انسانی نقشه‌گذاری می‌شوند. علاوه بر تفاوت‌های زمانی و مقیاسی، تفاوت کلیدی دیگری بین روش NGS و توالی‌یابی سنتی سنگر وجود دارد و آن توانایی NGS در شناسایی آلل‌های گوناگونی است که با تواتر کم در نمونه‌های حاوی مخلوط ناهمگونی از سلول‌ها وجود دارند. در توالی‌یابی سنگر، حد پایینی شناسایی تواتر آللی گوناگون، ۲۰٪ یا بیشتر است، بنابراین نیازمند نمونه‌های همگون (مانند DNA رده زایا) یا گونه‌ای از غنی‌سازی (مانند ریزتجزیه سلول‌های توموری برگرفته از نمونه‌برداری که حاوی بافت طبیعی نیز هست) می‌باشد. توانایی NGS در "خواندن" چندین باره (از ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ بار) همان ناحیه

1- bioinformatic  
3- unbiased  
5- gene hunting

2- linkage analysis  
4- markerloci



شکل ۴۱-۷ اصول توالی‌یابی نسل آینده، در حال حاضر چندین روش جایگزین برای توالی‌یابی "NextGen" در دسترس است و یکی از آنها که شایع‌ترین نوع مورد استفاده است در اینجا نشان داده است A، قطعات کوچک DNA ژنومیک (قالب) که بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ جفت باز درازا دارد بر روی چارچوب فاز جامد مثل لام شیشه‌ای بی‌حرکت شده است و از پرایمرهای جذبی همگانی<sup>۱</sup> که مکمل تنظیم‌کننده (که قبلاً به انتهای قطعات قالب اضافه شده‌اند) هستند استفاده می‌کند. اضافه کردن نوکلئوتیدهای مکمل نشاندار با فلورسانس به ازای هر قالب DNA در هر چرخه، به صورت "گسترده و همزمان" در میلیون‌ها قالب بی‌حرکت شده روی فاز جامد رخ می‌دهد. یک دوربین عکسبرداری ۴ رنگه از فلورسانس تابش شده از هر مکان در قالب (مطابق با نوکلئوتید ثبت شده خاص) عکس می‌گیرد، به دنبال آن رنگ فلورسانس جدا شده و شسته می‌شود و کل چرخه تکرار می‌گردد. B، برنامه‌های قدرتمند کامپیوتری می‌توانند تصویر را رمزگشایی کرده و توالی‌های مکمل DNA قالب را در انتهای یک "حرکت"<sup>۲</sup> تولید کنند. این توالی‌ها بعداً برای تشخیص تغییرات بر روی توالی ژنومیک مرجع نقشه‌گذاری می‌شوند.

### آنالیز پیوستگی

آنالیز پیوستگی از طریق برآورد لوکوس نشانگر مشترک (مثل SNPs) در افراد خانواده که بیماری یا صفت مورد نظر را ارائه می‌دهند با این فرض که SNP‌ها در پیوستگی نامتعادل با آلل بیماری مطابق بر شجره‌نامه منتقل می‌شوند انجام می‌شود. با گذشت زمان تعریف یک "هاپلوتیپ بیماری" بر پایه گروه SNPs امکان‌پذیر خواهد بود (که تمام آنها با آلل مفروض ایجادکننده بیماری به ارث می‌رسند). سرانجام آنالیز پیوستگی مکان‌یابی و همانندسازی آلل بیماری را آسان خواهد کرد. مهمترین کاربرد آنالیز پیوستگی در اختلالات مندلی مرتبط با یک ژن دارای عملکرد شدید و نفوذ بالا است.

کشف اول تکمیل چند پروژه توالی‌یابی ژنومی بزرگ (پروژه ژنوم ۱۰۰۰ و پروژه HapMap) است که الگوهای پیوستگی نامتعادل را در سه گروه قومی عمده (بر پایه نقشه SNP تمامیت ژنومی) تقسیم می‌کند. در حال حاضر کل ژنوم انسانی می‌تواند به بلوک‌هایی به نام "هاپلوتیپ" تقسیم شود که شامل تعداد متفاوتی از SNP‌های پیوسته بر روی یک کروموزوم واحد است. این SNP‌ها در پیوستگی نامتعادل هستند و بنابراین به صورت خوشه‌ای با یکدیگر به ارث می‌رسند، در نتیجه به جای جستجوی هر یک SNP در ژنوم انسانی، اطلاعات مقایسه‌ای در مورد DNA مشترک می‌تواند به آسانی با جستجو برای هاپلوتیپ‌های مشترک (از طریق یک یا تعداد کمی SNPs که "برچسب" یا معرف هاپلوتیپ خاص هستند) به دست آید. دوم اینکه در حال حاضر با استفاده از فناوری تراشه SNP با تراکم بالا که راهی به صرفه است. تعیین همزمان ژنوتیپ میلیون‌ها SNP انسان امکان‌پذیر است.

## مطالعات انجمن گسترده ژنوم

در حال حاضر ثابت شده است که بعضی از شایع‌ترین بیماری‌های انسانی مثل افزایش فشار خون، دیابت، اختلالات فکری و آسم یک زمینه چند ژنی و چند جایگاه ژنی مرتبط با اثرات مستقل مختصر دارند که باعث یک فنوتیپ بیماری می‌شود. آنالیز پیوستگی معمول فاقد قدرت آماری برای چنین واریان‌های ژنتیکی است. در GWASs مطالعه بزرگ کوهورت بر روی تمام ژنوم افراد با یا بدون یک بیماری (به جز خانواده‌ها) برای واریان‌های SNPs که در افراد بیمار به میزان زیادی حضور داشتند انجام شد. این کار مناطقی از ژنوم که حاوی واریان‌های ژن یا ژن‌های ایجادکننده استعداد بیماری هستند را شناسایی می‌کند. واریان معمول موجود در منطقه بعداً به صورت موقت با استفاده از "روش ژن کاندید" شناسایی شد، که در این مطالعه ژن‌ها براساس اینکه ارتباط آنها با بیماری چقدر محکم است و اینکه عملکرد زیستی آنها در بیماری دخیل است انتخاب شوند. علاوه بر بیماری‌های چند ژنی، GWASs منجر به شناسایی لوکوس ژنی که صفات‌های کمی شایع (مثل قد، اندازه، بدن، رنگ مو و چشم و دانسیته استخوان) در انسان‌ها ایجاد می‌کنند شده است.

## مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening, *N Engl J Med* 370:799-808, 2014. [Seminal study that demonstrated potential superiority of maternal "liquid biopsies" paired with next-generation sequencing for prenatal diagnosis of trisomies in the fetus, when compared to conventional prenatal tests.]

Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, et al: ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma, *Cancer Cell* 26(5):682-694, 2014. [An important study demonstrating the potential for targeted therapy in neuroblastomas harboring ALK mutations, using small molecule ALK inhibitors.]

Cutting GR: Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application, *Nat Rev Genet* 16:45-56, 2015. [An outstanding review on cystic fibrosis by one of the doyens in the field, with a particular focus on genetic and environmental modifiers of the disease.]

Heveland TF, Oldridge DA, Bernard V, et al: Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations, *Nat Genet* 47:864-871, 2015. [A landmark study demonstrating a high frequency of alterations in the RAS-MAPK pathway in treated neuroblastomas, providing a new opportunity for targeted therapy in this lethal tumor of childhood.]

Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al: Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population, *Nat Genet* 47:435-444, 2015. [A unique study that reiterates the power of modern-day next-generation sequencing, wherein the whole genomes of over 2600 Icelandic natives were sequenced for identification of genetic variants that might influence genetic diversity as well as risk for multifactorial diseases.]

Hagerman J, Hagerman RJ: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FTAS), *Ann N Y Acad Sci* 1338:58-70, 2015. [An authoritative review on FMR1 protein, and the role of premutations at the fragile X loci in causing the symptomatic neurodegenerative condition, FTAS.]

Jameson JJ, Longo DL: Precision medicine—personalized, problematic, and promising, *N Engl J Med* 372:2229-2234, 2015. [An insightful review on the challenges and opportunities of personalized medicine, also known as precision medicine, in the modern era of genomics and high throughput sequencing.]

Kalsner L, Chamberlain SJ: Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes, *Pediatr Clin North Am* 62:587-606, 2015. [An up-to-date review on the genetics, clinical findings, and natural history of children with these two imprinting disorders.]

Page MM, Stefanutti C, Sniderman A, et al: Recent advances in the understanding and care of familial hypercholesterolemia: significance of the biology and therapeutic regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, *Clin Sci* 129:63-79, 2015. [A state-of-the-art review on mechanisms of cholesterol regulation by PCSK9, and how inhibition of this protein is being leveraged in the clinic for augmenting statin effects.]

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *N Engl J Med* 372(16):1489-1499, 2015. [Seminal study establishing the benefits of PCSK9 inhibitors in hyperlipidemia.]

Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ: Origins of cystic fibrosis lung disease, *N Engl J Med* 372:351-362, 2015. [An exhaustive review on pathophysiological mechanisms that contribute to the panorama of pulmonary diseases in cystic fibrosis, with numerous excellent illustrations.]

Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, et al: Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign, *Pediatrics* 129:630-638, 2012. [An important study that measures the impact of the "Back to Sleep" campaign on SIDS mortality, and what additional risk factors have emerged since then.]

Wainwright CE, TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group: Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR, *N Engl J Med* 373:220-231, 2015. [Seminal study that led to FDA approval of the combination regimen of Lumacaftor and Ivacaftor, which enhance mutant Phe508del CFTR function in cystic fibrosis; Ivacaftor alone is approved for another variant of CFTR.]

Walz AL, Ooms A, Gadd S, et al: Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors, *Cancer Cell* 27(2):286-297, 2015. [Seminal sequencing study in Wilms tumors identifying mutations of genes involved in microRNA processing and consequent microRNA deregulation.]

Wong LC, Behr ER: Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions, *Europace* 16:1706-1713, 2014. [An insightful review on how unsuspected cardiac conditions, specifically "channelopathies," leading to sudden death in infancy might be erroneously diagnosed as SIDS.]

Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al: Molecular findings among patients referred for clinical whole exome sequencing, *JAMA* 312:1870-1879, 2014. [An elegant study highlighting the prowess of next-generation techniques, wherein 2000 consecutive patients with suspected genetic disorders underwent germline whole exome sequencing, leading to the discovery of causal pathogenic mutations in as many as 25% of patients.]



# **CURATIVE MEDICINE**

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

**@Olumpaye99**

کانال تلگرام @khu\_medical >>> Telegram :

### رئوس مطالب فصل

تأثیر تغییرات آب‌وهوایی بر سلامت، ۴۲۰	آسیب به دنبال استفاده از داروهای درمانی و سوءاستفاده دارویی، ۴۳۶	آسیب ایجادشده توسط پرتو یونیزه‌کننده، ۴۴۸
سمیت مواد شیمیایی و عوامل فیزیکی، ۴۲۱	آسیب داروهای درمانی: واکنش‌های دارویی ناخواسته، ۴۳۶	بیماری‌های تغذیه‌ای، ۴۵۲
آلودگی محیط زیست، ۴۲۲	آسیب عوامل سمی غیر درمانی (سوء استفاده دارویی)، ۴۴۰	سوء تغذیه، ۴۵۳
آلودگی هوا، ۴۲۲	آسیب توسط عوامل فیزیکی، ۴۴۴	سوء تغذیه حاد شدید (SAM)، ۴۵۴
فلزات و آلوده‌کننده‌های محیطی، ۴۲۵	ضربه مکانیکی، ۴۴۴	بی‌اشتهایی عصبی و پراشتهایی، ۴۵۶
تماس‌های صنعتی و کشاورزی، ۴۲۹	آسیب حرارتی، ۴۴۵	کمبود ویتامین‌ها، ۴۵۷
اثرات تنباکو، ۴۳۱	آسیب الکتریکی، ۴۴۷	چاقی، ۴۶۷
اثرات الکل، ۴۳۴		رژیم غذایی و بیماری‌های عمومی، ۴۷۲
		رژیم غذایی و سرطان، ۴۷۳

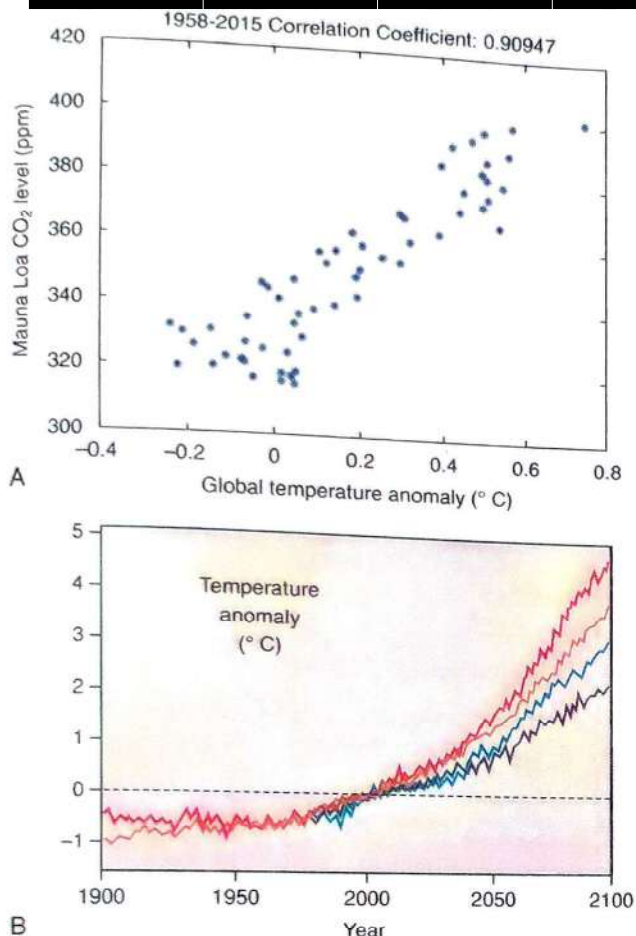
می‌شوند. بیماری‌های محیطی به طرز شگفت‌آوری شایع‌اند. سازمان بین‌المللی کار میزان مرگ‌ومیر ناشی از آسیب‌ها و بیماری‌های مرتبط با کار را حدود ۱/۱ میلیون نفر در سال در جهان گزارش می‌کند. این میزان بیش از مجموع مرگ‌های ناشی از تصادفات جاده‌ای و جنگ است. اغلب این مشکلات ناشی از کار به علت بیماری ایجاد می‌شوند تا تصادفات. تعیین بار بیماری ایجاد شده توسط تماس با عوامل سمی غیرشغلی در جمعیت عمومی بسیار مشکل است، اغلب به این علت که عوامل ایجادکننده متنوع بوده و مقدار و مدت تماس را به سختی می‌توان ارزیابی نمود. رقم دقیق این عارضه هر چه که باشد، بیماری محیطی (و نیز تغذیه‌ای) از علل اصلی ناتوانی و درماندگی به ویژه در کشورهای صنعتی هستند و بار سنگین اقتصادی ایجاد می‌کنند.

بیماری‌های محیطی گاهی نتیجه فجایع بزرگ هستند مثلاً استفاده از متیل جیوه در میناماتای ژاپنی در دهه ۱۹۶۰، نشت گاز متیل ایزوسیانات در پوپال هند در سال ۱۹۸۴ و حادثه اتمی

بیماری‌های متعددی تحت تأثیر عوامل محیطی ایجاد شده یا از آن متأثر می‌گردند. مفهوم محیط گسترده است و فضای خارج خانه، داخل خانه و محیط کاری را که در آن‌ها زندگی می‌کنیم، دربرمی‌گیرد. در هر یک از این محیط‌ها، هوایی که تنفس می‌کنیم، غذا و آبی که استفاده می‌کنیم و تماس مستقیم با عوامل سمی، از مهم‌ترین تعیین‌کننده‌های سلامت جمعیت هستند. نوع دیگر محیط که به‌طور اختصاصی به افراد مرتبط می‌شوند، نسبت به عوامل محیط بزرگتر اطراف تأثیر بیشتری بر سلامت افراد دارد. ("محیط شخصی") و شامل استفاده از تنباکو، الکل، مصرف درمانی و غیردرمانی داروها، رژیم غذایی و مواردی شبیه به اینها است. عوامل محیطی شخصی نسبت به عوامل محیطی غیرشخصی به‌طور کلی اثر بیشتری روی سلامت انسان دارند، ولی خطرات جدید مرتبط با گرمایش زمین<sup>۱</sup> (که بعداً توضیح داده می‌شود) ممکن است این معادله را تغییر دهند.

واژه بیماری‌های محیطی به ضایعات و بیماری‌هایی اشاره دارد که به علت تماس با عوامل شیمیایی فیزیکی محیط اطراف، محیط کار و محیط شخصی شامل بیماری‌های با منشأ تغذیه‌ای ایجاد

1- global warming



شکل ۸-۱ تغییر آب و هوایی، گذشته و آینده. (A) ارتباط سطوح CO<sub>2</sub> اندازه گیری شده در آزمایشگاه ماونا لوا در هاوایی با روند جهانی دما در ۵۰ سال گذشته، "دمای جهانی" در هر سال در مرکز هدلی (انگلستان) از اندازه گیری هایی در بالغ بر ۳۰۰۰ ایستگاه آب و هوا سراسر جهان برداشته شده است. (B) دماهای پیش بینی شده در حین قرن ۲۱ افزایش یافته اند. مدل های رایانه ای متفاوت، افزایش ۵°C-۲°C را تا سال ۲۱۰۰ پیش بینی کرده اند.

امروزه سطح دریا با سرعت متوسط جهانی  $3/5 \pm 0/4$  mm در سال در حال افزایش است.

هر چند سیاستمداران واضحاً اقرار نمی کنند، در بین دانشمندان باوری عمومی مبنی بر این مسئله وجود دارد که تغییرات آب و هوایی حداقل تا حدودی به وسیله انسان ها ایجاد شده است. مقصر، افزایش سطح گازهای گلخانه ای به خصوص دی اکسید کربن (CO<sub>2</sub>) آزاد شده از سوختن سوخت های فسیلی (شکل ۸-۱A)، ازن (یک آلاینده مهم هوا که در ادامه توضیح داده می شود) و متان است. این گازها به همراه بخار آب با جذب انرژی تابش شده از سطح زمین که می توانست در فضا از بین برود، "آثر گلخانه ای" را ایجاد می کنند. سطح سالانه میانگین

چرنوبیل در ۱۹۸۶ و فروپاشی هسته ای فوکوشیما بعد از سونامی در سال ۲۰۱۱، مسمومیت با سرب ناشی از آب آشامیدنی آلوده در شهر فلینت ایالات متحده در سال ۲۰۱۶. خوشبختانه این وقایع نامعمول و ناشایع هستند. موارد شایع تر ولی کمتر فاجعه بار بیماری ها و آسیب هایی است که به علت تماس مزمن با سطوح آلوده کننده های محیطی رخ می دهند. باید توجه داشت که مجموعه ای از عوامل مانند تعاملات پیچیده بین آلاینده ها با اثرات فزاینده، سن، استعداد ژنتیکی، حساسیت های مختلف بافتی فرد، منجر به ایجاد تفاوت های گسترده ای در حساسیت فردی می شود. بیماری های مربوط به سوء تغذیه فراگیرتر است. در سال ۲۰۱۰ تخمین زده شد که در سراسر جهان ۹۲۵ میلیون نفر (۱ از هر ۷ نفر) مبتلا به سوء تغذیه هستند. کودکان بیشتر تحت تأثیر سوء تغذیه قرار می گیرند. علت بیش از نیمی از مرگ و میر کودکانی در سراسر جهان، سوء تغذیه است.

در این فصل، در ابتدا در مورد مشکل نوظهور اثرات سلامتی تغییر آب و هوایی بحث خواهیم کرد. سپس مکانیسم های مسمومیت مواد شیمیایی و فیزیکی را بر خواهیم شمرد و راجع به اختلالات محیطی خاص شامل مواردی که منشأ تغذیه ای دارند توضیح خواهیم داد.

### تأثیر تغییرات آب و هوایی بر سلامت

اندازه گیری های دمایی نشان می دهد که زمین از اوایل قرن بیستم و به خصوص اواسط ۱۹۶۰ گرم شده است. شکستن رکورد دمای جهان شایع شده است و در سال های ۲۰۰۵، ۲۰۱۰، ۲۰۱۴ و ۲۰۱۵ به ترتیب رکوردهای دمای بالا ثبت شده اند. لازم به توجه است که از سال ۱۸۸۰ به بعد، ۱۵ سال از ۱۶ گرم ترین سال ها در قرن ۲۱ رخ داده است. در سال ۲۰۱۵، دمای خشکی های جهان، ۰/۹°C گرم تر از میانگین قرن بیستم بوده است. متوسط دمای اقیانوس های جهان نیز در سال ۲۰۱۵ رکورد جدیدی را ثبت کرده است و ۰/۷۴°C گرم تر از میانگین قرن بیستم بوده است. همزمان با این نوشته، ۲۰۱۶ در حال رسیدن یا پیشی گرفتن از رکوردهای ثبت شده در سال ۲۰۱۵ است!

افزایش دمای اتمسفر و اقیانوس منجر به اثرات متعددی شده است که عبارتند از: تغییرات شیوع طوفان، قحطی، و سیل؛ از دست رفتن یخ های گرینلند، قطب جنوب، و اغلب سایر نواحی پوشیده از یخ کره زمین در مقیاس بزرگ؛ نازک شدن و ناپدید شدن لایه یخ اقیانوس قطب شمال، ذوب شدن یخ های روی خشکی و افزایش دمای اقیانوس ها از سال ۱۹۹۳ منجر به افزایش ۸۰ میلی متری میانگین سطح دریا در جهان شده است و

زندگی می‌کنند، حتی اگر افزایش سطوح اقیانوس‌ها در کمترین حد مقادیر تخمین زده شده باشد. به عنوان مثال، بالا رفتن سطح دریا به میزان ۱/۵ فوت، ۷۰٪ زمین‌های جزیره‌الدیو را تا سال ۲۱۰۰ و بالا رفتن آب به اندازه ۳ فوت، ۱۰۰٪ این جزیره را تا سال ۲۰۸۵ زیر آب فرو خواهد برد. جابه‌جایی مردم به این علت، زندگی و تجارت را مختل کرده، شرایط را برای آشوب سیاسی، جنگ و فقر که "حاملان" سوءتغذیه، بیماری و مرگ هستند آماده می‌کند. شناخت سراسری اثرات فاجعه‌بار تغییر آب و هوا در سال ۲۰۱۵ منجر به تشکیل جلسه‌ای تاریخی متشکل از ۱۹۶ کشور در پاریس فرانسه شد کشورهای شرکت‌کننده با هدف زیر موافقت کردند:

«حفظ افزایش متوسط دمای جهانی کمتر از  $2^{\circ}\text{C}$  بالاتر از سطوح قبل از صنعتی شدن و تلاش برای محدود کردن افزایش دما  $1/5^{\circ}\text{C}$  بالاتر از سطوح قبل از صنعتی شدن، با شناخت بر این که این تلاش منجر به کاهش خطرات و اثرات تغییر آب و هوایی خواهد شد.»

### سمیت مواد شیمیایی و عوامل فیزیکی

سم‌شناسی علم سموم است و به مطالعه انتشار، اثرات و مکانیسم عمل عوامل سمی می‌پردازد. این علم همچنین مطالعه بر تأثیر عوامل فیزیکی از جمله پرتوتابی و حرارت را نیز دربرمی‌گیرد. هر سال حدود ۴ میلیارد پوند مواد شیمیایی سمی، شامل ۷۲ میلیون پوند از کارسینوژن‌های شناخته شده در ایالات متحده تولید می‌شود. به هر حال، در کل، مقدار کمی در مورد اثرات بالقوه مواد شیمیایی بر سلامتی می‌دانیم. از میان حدود ۱۰۰,۰۰۰ ماده شیمیایی استفاده شده در ایالات متحده، کمتر از ۱٪ به‌طور آزمایشگاهی برای اثرات سلامتی آزمایش شده‌اند.

اکنون به ذکر چند اصل در مورد سم‌شناسی مواد شیمیایی برون‌زا و داروها می‌پردازیم.

- تعریف سم، تعریف دقیقی نمی‌باشد. این مفهوم اساساً مفهومی کمی است و به مقدار بستگی مستقیمی دارد. نقل قول ارسطو در قرن ۱۶ که "همه مواد سمی هستند و مقدار استفاده است که سم بودن یا درمان بودن را تعیین می‌کند" امروزه، با افزایش داروهای درمانی که اثرات مضر بالقوه دارند، حتی معتبرتر نیز به نظر می‌رسد.
- مواد شیمیایی برون‌زا در محیط غالباً گزنوبیوتیک<sup>۱</sup> نامیده شده و از طریق استنشاق، هضم و تماس پوستی جذب بدن می‌شوند (شکل ۲-۸).

$\text{CO}_2$  اتمسفری (حدود  $401\text{ ppm}$ ) در سال ۲۰۱۵ بالاتر از سطوح آن در حدوداً ۶۵۰,۰۰۰ سال گذشته بود و بدون تغییرات در رفتار انسان‌ها انتظار می‌رود که این مقدار تا انتهای قرن،  $500-1200\text{ ppm}$  (مقادیری که در ده‌ها میلیون سال گذشته اتفاق نیفتاده‌اند) افزایش پیدا کند. این افزایش نه تنها از افزایش تولید  $\text{CO}_2$ ، بلکه از نابودی جنگل‌ها و کاهش تثبیت کربن توسط گیاهان ریشه می‌گیرد. بسته به این که از چه مدل رایانه‌ای استفاده شود، نشان داده شده که افزایش سطوح گازهای گلخانه‌ای باعث افزایش دمای جهانی به اندازه  $3^{\circ}\text{C}$  تا  $5^{\circ}\text{C}$  تا سال ۲۱۰۰ می‌شوند (شکل ۱۸-۸). پیامدهای سلامتی تغییرات آب و هوایی به مقدار و سرعت آن، شدت پیامدهای بعدی و توانایی بشر در کاهش تأثیرات مضر بستگی دارد. در هر صورت، حتی در بهترین حالت، انتظار می‌رود که تغییرات آب و هوایی با افزایش وقوع تعدادی از بیماری که در ادامه ذکر می‌شوند، بر سلامت انسانی تأثیر جدی منفی‌ای داشته باشد:

- کلیه بیماری‌های قلبی عروقی، مغزی عروقی و تنفسی با موج‌های گرمایی و آلودگی هوا شدت پیدا می‌کنند.
- گاستروآنتریت، وبا و دیگر بیماری‌های منتقله با آب یا غذا به علت آلودگی پیامد سیل، اختلال در منابع آب پاکیزه و دفع فاضلاب، باران‌های شدید و دیگر فجایع محیطی ایجاد می‌شوند.
- بیماری‌های عفونی ایجاد شده توسط ناقل مثل مالاریا و تب دانگ به دنبال تغییر در تعداد ناقلین و انتشار جغرافیایی آنها که وابسته به افزایش دما، شکست در برداشت محصول و تغییرات شدیدتر آب‌وهوایی (مثل حوادث شایع‌تر و شدیدتر El Niño) است، اتفاق می‌افتند.
- سوءتغذیه به علت تغییرات منطقه‌ای آب و هوا که در تولید محصولات کشاورزی ایجاد اختلال می‌کند به وجود می‌آید. انتظار می‌رود این تغییرات بیشترین شدت را در مناطق استوایی که میانگین هوا نزدیک یا بالاتر از سطوح قابل تحمل محصولات است، داشته باشد. تخمین زده می‌شود که احتمالاً تا سال ۲۰۸۰ به دنبال تغییرات آب و هوایی، تولید کشاورزی در بعضی کشورهای درحال توسعه ۲۵-۱۰٪ کاهش یابد.

علاوه بر این اثرات ویژه بیماری‌های خاص، تخمین زده می‌شود که آب شدن یخ‌های قطبی به خصوص در گرینلند و دیگر قسمت‌های نیمکره شمالی به همراه گسترش دمایی اقیانوس‌های در حال گرم شدن، سطوح دریاهای تا سال ۲۱۰۰، ۲ تا ۶ فوت بالاتر می‌برد. حدود ۱۰٪ جمعیت جهان - تقریباً ۶۰۰ میلیون نفر - در مناطق پایین‌دستی که در خطر سیل است

1- xenobiotic

انتقال آنها در خون توسط لیپوپروتئین‌ها و نفوذ در حریق اجزای چربی غشاهای سلولی کمک می‌کند.

- واکنش‌هایی که گزنوبیوتیک‌ها را به فرآورده‌های غیرسمی متابولیزه می‌کنند و یا آنها را فعال کرده و ترکیبات سمی می‌سازند (شکل ۳-۸ و شکل ۲-۸ را نیز ببینید) در دو مرحله رخ می‌دهند. در واکنش‌های مرحله I، مواد شیمیایی تحت هیدرولیز، اکسیداسیون یا احیا قرار می‌گیرند. محصولات واکنش‌های مرحله I، در مرحله II به ترکیبات محلول در آب از طریق گلوکوکورونیداسیون، سولفاسیون، متیلاسیون و ترکیب با گلوتاتیون (GSH) تبدیل می‌شوند. ترکیبات محلول در آب به آسانی ترشح می‌گردند.

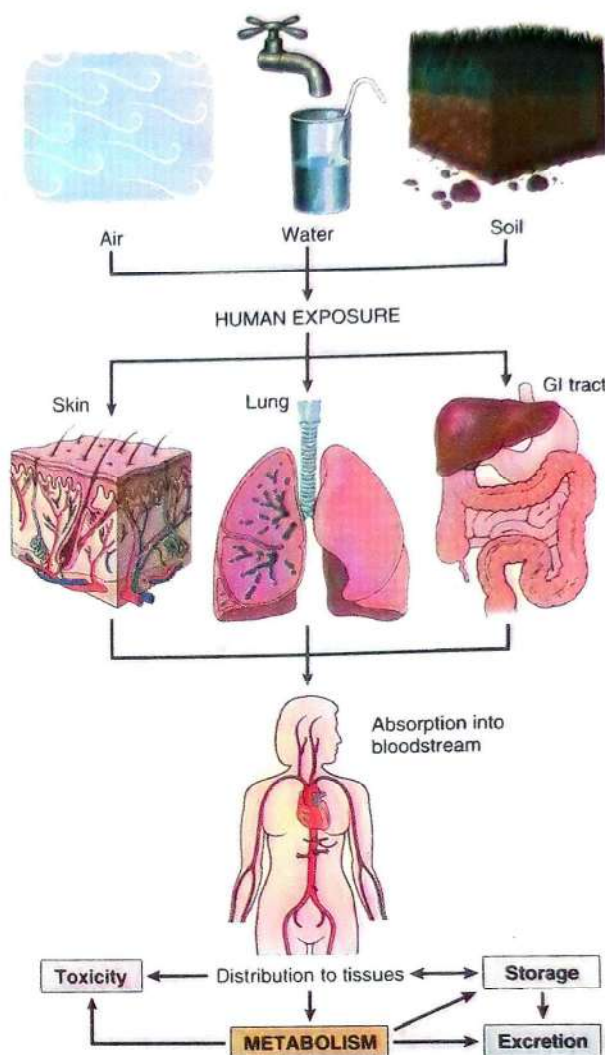
- مهم‌ترین دستگاه آنزیمی سلولی در واکنش‌های مرحله I، دستگاه سیتوکروم P-450 است که عمدتاً در شبکه اندوپلاسمی (ER) کبد وجود دارد اما در پوست، ریه‌ها و مخاط دستگاه گوارشی (GI) و عملاً در هر اندامی موجود است. این دستگاه واکنش‌هایی را که گزنوبیوتیک‌ها را سم‌زدایی یا آن‌ها را به ترکیبات فعال ایجادکننده آسیب سلولی تبدیل می‌کنند، کاتالیز می‌کند. هر دو نوع واکنش می‌توانند به عنوان محصولات فرعی، گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) را نیز تولید کنند. این ماده همان‌طور که در فصل ۲ گفته شده، سبب آسیب سلولی می‌گردد، مثال‌های فعال ساختن متابولیکی مواد شیمیایی از طریق دستگاه P-450، تبدیل تتراکلریدکربن به رادیکال آزاد سمی تری‌کلر و متیل و تولید متابولیت متصل‌شونده به DNA از بنز و [a] پیرن (Bap) (که کارسینوژن موجود در دود سیگار راست) می‌باشد. همچنین دستگاه سیتوکروم P-450 در متابولیسم تعداد زیادی از داروهای معمول از جمله استامینوفن، باربیتورات‌ها و ضد تشنج‌ها و متابولیسم الکل دخیل است (بعداً در این فصل به آن اشاره خواهد شد).

- تنوع زیادی در فعال شدن آنزیم‌های P-450 در بین افراد وجود دارد. این تنوع می‌تواند در نتیجه پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده آنزیم‌ها و تعامل داروهای متابولیزه شده از این طریق باشد. فعالیت این آنزیم‌ها توسط بی‌غذایی یا گرسنگی تعدیل و با مصرف الکل و سیگار کشیدن افزایش می‌یابد.

## آلودگی محیط زیست

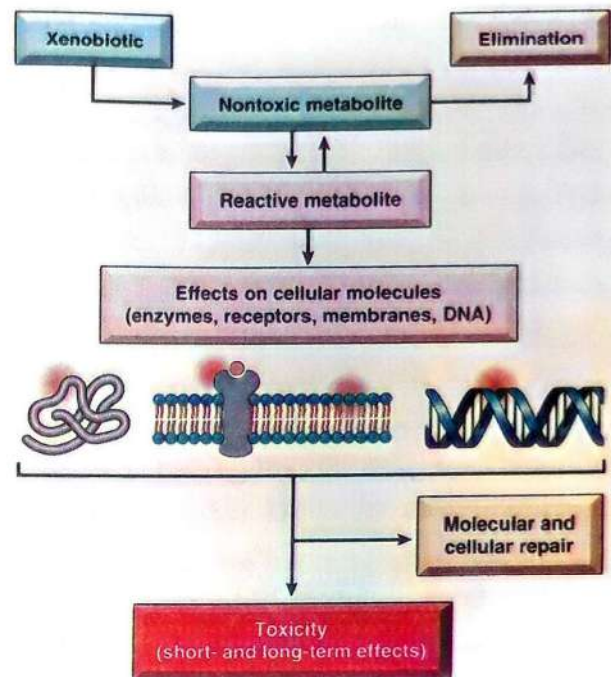
### آلودگی هوا

هوای زندگی بخشی که تنفس می‌کنیم اغلب مملو از بسیاری از عوامل بالقوه ایجادکننده بیماری است. میکروارگانیسم‌های منتقله از راه هوا از مدت‌ها پیش از علل عمده موری‌دیده و مرگ



شکل ۲-۸ تماس انسان با آلوده کننده‌ها. آلوده کننده‌های هوا، آب و خاک از طریق ریه، دستگاه گوارش و پوست جذب می‌شوند. در بدن این مواد یا در محل ورود اثرات خود را آغاز می‌کنند و یا شایع‌تر از آن از راه خون به اعضای گوناگون رفته و ذخیره یا متابولیزه می‌شوند. متابولیسم گزنوبیوتیک‌ها سبب تشکیل ترکیبات محلول در آب می‌شود که یا دفع می‌شوند و یا با فعال شدن متابولیتی سمی تشکیل می‌دهند.

- مواد شیمیایی از طریق ادرار یا مدفوع دفع شده و یا در استخوان، چربی، مغز یا سایر بافت‌ها تجمع می‌یابند.
- مواد شیمیایی می‌توانند در محل ورود، یا پس از انتقال به سایر بافت‌ها شروع به اثر نمایند. برخی عوامل هنگام ورود به بدن اثری ندارند. اما اکثر حلال‌ها و داروها پس از متابولیزه شدن، محصولات محلول در آب تشکیل می‌دهند (سم‌زدایی شدن) یا به‌منظور تشکیل متابولیت‌های سمی فعال می‌گردند.
- اغلب محلول‌ها و داروها چربی‌دوست هستند که این امر به



شکل ۳-۸ متابولیسم گزنوبیوتیک‌ها. گزنوبیوتیک‌ها می‌توانند به متابولیت‌های غیرسمی تبدیل شده و از بدن دفع شوند (سم‌زدایی). با این حال، متابولیسم آن‌ها نیز می‌تواند سبب فعال‌شدن مواد شیمیایی شود که به نوبه خود به تشکیل متابولیت‌های واکنش‌دهنده سمی برای سلول منجر می‌گردد. اگر ترمیم مؤثر نباشد اثرات کوتاه و بلندمدت گزنوبیوتیک ظاهر خواهند شد.

بوده‌اند. گسترده‌تر، مواد شیمیایی و آلاینده‌های به خصوصی هستند که هم در کشورهای "توسعه‌یافته" و هم در کشورهای "کمتر توسعه‌یافته" یافت می‌شوند. خطرات به خصوصی در هوای داخل محیط‌های سرپسته و هم در هوای خارج شناخته شده‌اند.

### آلودگی هوای آزار

هوای محیط در جوامع صنعتی با ترکیب ناخوشایندی از ذرات و گازهای آلاینده آمیخته شده است، و این آلودگی در شهرها و در مجاورت صنایع سنگین، شدیدتر از نواحی توسعه‌نیافته‌ای است که افراد کمی در آنها زندگی می‌کنند و طبیعت تقریباً دست‌نخورده باقی مانده است. در ایالات متحده، مؤسسه حفاظت محیطی (EPA) برای شش آلاینده مقادیر حداکثر مجازی را وضع کرده و بر آنها نظارت می‌کند. این شش آلاینده عبارتند از: دی‌اکسید سولفور، مونوکسید کربن، ازن، دی‌اکسید نیتروژن، سرب و مواد خاص. این عوامل در مجموع دست به دست یکدیگر داده و حالت شناخته‌شده‌ای موسوم به مه‌دود<sup>۱</sup> را

ایجاد می‌کنند که گاهی اوقات شهرهای بزرگی نظیر قاهره، لوس‌آنجلس، هوستون، مکزیکوسیتی و سائوپالو را دچار خفقان می‌کند. ممکن است به نظر برسد که آلودگی هوا یک پدیده نو می‌باشد، اما چنین نیست؛ سنکا در سال ۶۱ میلادی نوشته «به محض ترک غبار، دود و هوای سنگین رُم حال وی نیز تغییر کرد». اولین قانون کنترل محیطی در سال ۱۳۰۶ توسط ادوارد اول وضع شد و علی‌رغم سادگی قاطعانه نیز بود. «هر کس به علت سوزاندن زغال سنگ گناهکار شناخته شود، سرش را از دست خواهد داد.» آنچه در دنیای مدرن تغییر کرده است، طبیعت و منشأ آلوده‌کننده‌های هوا و انواع قانون‌های وضع شده برای کنترل گسترش آنها است. می‌توان این گونه استدلال کرد که انسان کنونی سرش را از دست داده است تا خود را در آلودگی غرق کند!

اگرچه آلوده‌کننده‌های هوا ریه‌ها را بیش از هر عضو دیگری درگیر می‌کند اما آلودگی هوا می‌تواند بسیاری از دستگاه‌های عضوی را تحت تأثیر قرار دهد (برای مثال به مبحث سمیت سرب و مونوکسید کربن که در ادامه خواهد آمد مراجعه کنید). بجز چند نظریه در مورد سیگار کشیدن، آلوده‌کننده‌های هوا که سبب بیماری‌های ریه می‌شوند، در فصل ۱۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند. در اینجا به ذکر نظرات موجود در مورد تأثیرات عمده ازن، دی‌اکسید سولفور، غبارها و مونوکسید کربن می‌پردازیم (جدول ۱-۸).

ازن از مهم‌ترین آلوده‌کننده‌های هواست که سطوح آن در بسیاری از شهرها از حد مجاز EPA فراتر است. این گاز حاصل واکنش‌های بین اکسید نیتروژن آزاد شده از اگزوز ماشین با نور خورشید است. ازن با اکسیدها و برخی مواد خاص مه‌دود را تشکیل می‌دهد (مخلوط دود و غبار). سمیت مه‌دود به علت شرکت آن در واکنش‌های شیمیایی است که رادیکال‌های آزاد صدمه‌زننده به سلول‌های اپی‌تلیال راه‌های تنفسی و سلول‌های حبابچه‌ای نوع I ایجاد می‌کنند. سطوح اندک ازن توسط افراد طبیعی قابل تحمل است اما در صورت ترکیب با غبار به اختلال عملکرد ریه به ویژه در بیماران مبتلا به آسم یا آمفیزم می‌گردد. متأسفانه، آلوده‌کننده‌ها به ندرت به تنهایی اثر می‌کنند ولی ترکیب آن‌ها بسیار خطرناک است.

دی‌اکسید گوگرد، غبار، ذرات معلق اسیدی توسط سوخت‌های گیاهی زغال سنگ و نفت و فرآیندهای صنعتی که از این سوخت‌ها استفاده می‌کنند، حاصل می‌شود. غبار مهم‌ترین جزء آسیب‌رسان این ترکیبات است. ذرات کوچکتر از ۱۰ میکرومتر بسیار خطرناکند، چرا که وقتی استنشاق می‌شوند کل

1- smog (from smoke and fog)

آلاینده	جمعیت در معرض خطر	اثرات
ازن	بالغین سالم و کودکان	کاهش عملکرد ریه افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی التهاب ریه
	وزرشکاران، کارگران فضای آزاد	کاهش ظرفیت فعالیتی
	بیماران آسمی	افزایش بستری در بیمارستان
دی‌اکسید نیترژن	بالغین سالم	افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی
	بیماران آسمی کودکان	کاهش عملکرد ریه افزایش عفونت‌های تنفسی
دی‌اکسید گوگرد	بالغین سالم	افزایش علام تنفسی
	بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریوی	افزایش مرگ‌ومیر
	بیماران آسمی	افزایش دفعات بستری در بیمارستان
		کاهش عملکرد ریه
ذرات معلق اسیدی	بالغین سالم	تغییر پاکسازی مخاطی - مژکی
	کودکان	افزایش عفونت‌های تنفسی
	بیماران آسمی	کاهش عملکرد ریه
		افزایش بستری در بیمارستان
غبارها	کودکان	افزایش عفونت‌های تنفسی کاهش عملکرد ریه
	بیماران دچار بیماری مزمن ریه یا قلب	افزایش مرگ‌ومیر
	بیماران آسمی	افزایش حملات

تولید می‌شود. منشأ این ماده موتور اتومبیل‌ها، صنایع استفاده‌کننده از سوخت‌های فسیلی، خانه‌هایی که از نفت (نه گاز طبیعی) برای گرما استفاده می‌کنند و دود سیگار است. سطح اندک این ماده در هوای محیطی یافت شده و با عملکرد مختل تنفسی در ارتباط است، اما این گاز به خودی خود تهدیدکننده حیات نمی‌باشد. با این حال، افرادی که در محیط‌های بسته در معرض غبار قرار دارند (نظیر کارگران تونل‌ها و گاراژهای زیرزمینی) ممکن است دچار مسمومیت مزمن شوند. اگر چه از CO به عنوان یک آلوده‌کننده محیطی یاد می‌شود، اما علت مهم مرگ‌های اتفاقی و یا خودکشی نیز می‌باشد. در یک گاراژ کوچک و سر بسته، CO خروجی اگرز یک ماشین در مدت ۵ دقیقه سبب ایجاد کوما می‌گردد. CO یک گاز خفه‌کننده سیستمیک است که با اتصال به هموگلوبین و جلوگیری از انتقال اکسیژن باعث مرگ می‌شود. تمایل<sup>۲</sup> هموگلوبین به CO، ۲۰۰ برابر اکسیژن است. ترکیب ایجاد شده که کربوکسی‌هموگلوبین نامیده می‌شود، قادر به حمل اکسیژن نیست. هیپوکسی باعث سرکوب دستگاه عصبی مرکزی (CNS) می‌شود که به علت آن قربانی از مخمسه‌ای که در آن گرفتار شده آگاه نمی‌شود و نمی‌تواند به خود کمک کند. هیپوکسی سیستمیک در اشباع ۳۰-۲۰٪ هموگلوبین با CO و کاهش هوشیاری و مرگ در ۷۰-۶۰٪ اشباع اتفاق می‌افتد.

### ریخت‌شناسی

مسمومیت مزمن با CO به این علت رخ می‌دهد که کربوکسی هموگلوبین در صورت تشکیل بسیار پایدار است و تماس با سطوح اندک CO سبب تجمع مقادیرها تهدیدکننده حیات در خون می‌شود. هیپوکسی که به تدریج ایجاد می‌شود به تغییرات ایسکمیک در CNS منجر می‌گردد که به ویژه در عقده‌های قاعده‌ای و هستهٔ عدسی جلب توجه می‌کند. با توقف تماس با CO معمولاً بهبود رخ می‌دهد، اما غالباً عوارض عصبی دائمی برجای می‌مانند. تشخیص مسمومیت با CO به تشخیص سطوح قابل توجه کربوکسی هموگلوبین در خون بستگی دارد.

مسمومیت حاد توسط CO عموماً در نتیجهٔ تماس تصادفی یا خودکشی ایجاد می‌شود. در افراد روشن پوست، مسمومیت حاد با تغییر رنگ آلبالویی قرمز پوست و غشاهای مخاطی مشخص می‌گردد. علت این تغییر رنگ کربوکسی هموگلوبین است. اگر مرگ به سرعت رخ دهد، تغییرات

راه هوایی را طی کرده و به آلئول‌ها می‌رسند. در آلئول‌ها توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فاگوسیتیه شده و باعث آزاد شدن واسطه‌ها (احتمالاً از طریق فعال کردن اینفلامازوم‌ها، فصل ۲) و پاسخ التهابی می‌شوند. در عوض ذرات بزرگتر یا از بینی خارج می‌شوند و یا در نردبان<sup>۱</sup> مخاطی - مژکی آن به دام می‌افتند و در نتیجه کم خطرتر هستند.

مونو اکسید کربن (CO) گازی غیرمحرک، بی‌رنگ، بی‌مزه و بی‌بو است. این ماده به دنبال اکسیداسیون ناکامل مواد کربن‌دار

## خلاصه

## بیماری‌ها و آلودگی محیطی

- بیماری‌های محیطی به علت تماس با عوامل شیمیایی یا فیزیکی محیط اطراف، کار و محیط شخصی ایجاد می‌شوند.
- مواد شیمیایی برون‌زاد از جمله گزنوبیوتیک‌ها به دنبال استنشاق، هضم و تماس پوستی جذب شده و می‌توانند حذف شده و یا در چربی با استخوان، مغز و سایر بافت‌ها تجمع یابند.
- گزنوبیوتیک‌ها یا به محصولات غیرسمی تبدیل می‌شود و یا فعال شده ترکیبات سمی تولید می‌کند. این فرآیند دو مرحله‌ای توسط دستگاه سیتوکروم P-450 انجام می‌شود.
- شایع‌ترین آلاینده‌های هوا ازن (که در ترکیب با اکسیدها و ذرات جامد مه‌دود را تشکیل می‌دهد)، دی‌اکسید سولفور، غبارهای اسیدی و ذراتی با قطر کمتر از  $10\mu m$  هستند.
- مونوکسید کربن یک آلوده‌کننده محیطی و علت مهم مرگ ناشی از تصادفات و خودکشی است. CO به هموگلوبین متصل شده و سبب خفگی سیستمیک مرتبط با سرکوب CNS می‌شود.

## فلزات و آلوده‌کننده‌های محیطی

سرب، جیوه، آرسنیک و کادمیوم فلزات سنگینی هستند که اثرات مضر بر سلامت انسان‌ها دارند و در اینجا در مورد آن‌ها بحث می‌شود.

## سرب

سرب، فلزی با جذب بالاست که به گروه‌های سولفیدریل موجود در پروتئین‌ها منتقل شده و با متابولسیم کلسیم تداخل می‌کند که منجر به سمیت خونی، اسکلتی، نورولوژیک، GI، و کلیوی می‌شود. تماس با سرب از طریق هوا و غذای آلوده ایجاد می‌شود. در قرن بیستم منبع اصلی سرب محیطی رنگ‌های سرب‌دار خانه‌ها و گازوئیل بود. علی‌رغم اینکه مصرف رنگ‌های سرب‌دار و گازهای سرب کاهش چشمگیری یافته است. بسیاری از منابع سرب در محیط مثل معادن، ریخته‌گری‌ها، باتری‌ها و رنگ‌های افشانه‌ای باقی مانده‌اند، که همگی خطرهای شغلی ایجاد می‌کنند. با این حال رنگ‌های پوسته شده سرب‌دار در خانه‌های قدیمی و آلودگی

ریخت‌شناسی وجود نخواهند داشت. اگر بیمار مدت بیشتری زنده بماند، مغز مختصری متورم شده و خونریزی‌های نقطه‌ای و تغییرات عصبی به علت هیپوکسی رخ خواهند داد. تغییرات ریخت‌شناسی اختصاصی نیستند و به علت هیپوکسی عمومی ایجاد می‌شوند. در قربانیانی که از مسمومیت با CO جان سالم به در می‌برند، بهبودی کامل امکان‌پذیر است؛ با این حال گاهی نقصان حافظه، بینایی، شنوایی و گویایی باقی می‌مانند.

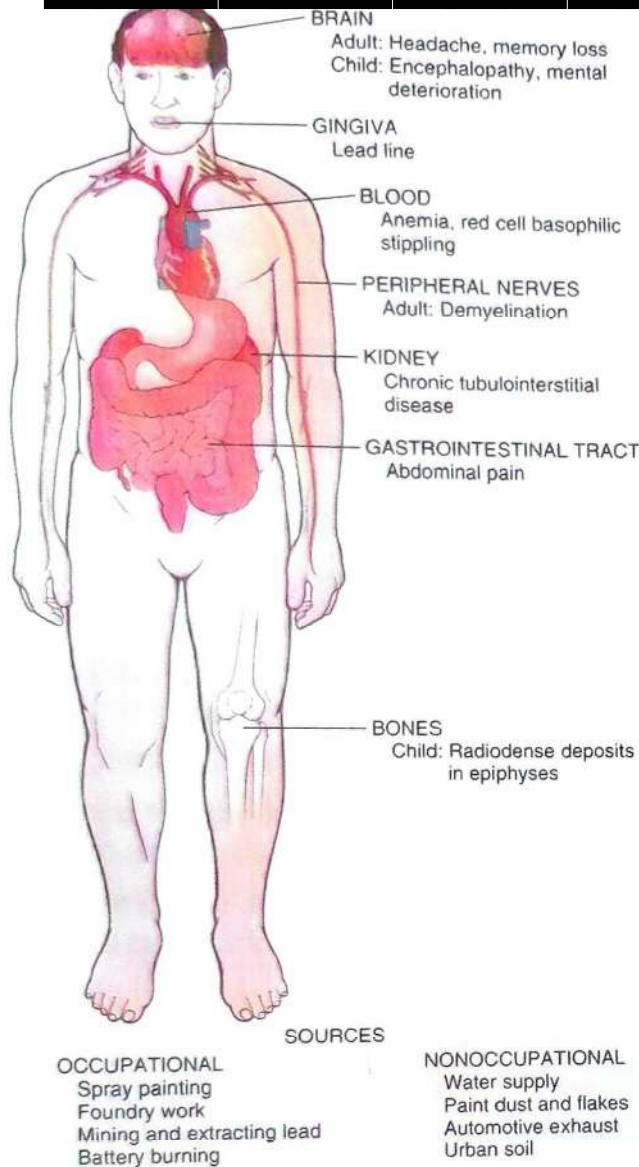
## آلودگی هوا در مکان‌های بسته

همان‌گونه که ما به تدریج و به شکل فزاینده‌ای خود را در خانه‌هایمان "محبوس" و از محیط طبیعی جدا می‌کنیم، خطر آلودگی هوای داخل خانه‌هایمان نیز افزایش پیدا می‌کند. شایع‌ترین آلاینده‌ها در این مورد دود سیگار است (که بعداً شرح داده می‌شود)، ولی آلوده‌کننده‌های دیگری نیز وجود دارند. برخی، مثل منواکسیدکربن و دی‌اکسید نیتروژن، مختصراً به عنوان آلاینده‌های هوای آزاد مورد اشاره قرار گرفتند؛ آریست خطر عمده‌ای است و جداگانه شرح داده می‌شود (فصل ۱۳). در اینجا فقط توضیحات اندکی درباره برخی از سایر این عوامل ارائه می‌شود.

دود حاصل از سوختن مواد آلی، حاوی انواع مختلفی از اکسیدهای نیتروژن و ذرات کربن است، یک ماده تحریک‌کننده می‌باشد که احتمال ابتلا به عفونت‌های ریوی را افزایش می‌دهد و ممکن است حاوی هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای سرطان‌زا باشد. تخمین زده می‌شود که یک‌سوم مردم (عمدتاً در نواحی در حال پیشرفت)، برای پخت‌وپز، گرمایش، و نور مواد حاوی کربن مانند چوب، کود، یا ذغال را در خانه‌هایشان می‌سوزانند.

رادون، یک گاز رادیواکتیو مشتق از اورانیوم است که به فراوانی در خاک و خانه‌ها وجود دارد؛ اگرچه تماس با رادون به ویژه در معده کاران اورانیوم (به خصوص آنهایی که سیگار می‌کشند) می‌تواند ایجاد سرطان ریه کند، به نظر نمی‌رسد که تماس مزمن با مقدار کم در منزل، ریسک سرطان ریه را (حداقل برای کسانی که سیگار نمی‌کشند) افزایش دهد.

آئروسول‌های زیستی شامل عوامل میکروبی بیماری‌زا نظیر عامل بیماری لژیونز، پتومونی وپروسی و سرماخوردگی، و نیز آلرژن‌هایی ناشی از پوسته حیوانات خانگی، غبار مایت‌ها و قارچ‌ها که رینیت، تحریک چشم، و حتی آسم ایجاد می‌کنند، هستند.



شکل ۴-۸ ویژگی های پاتولوژیک مسمومیت با سرب.

بافت لثه مجاور دندان ها خود را نشان می دهند. سرب با افزایش تولید غضروف و تأخیر در مینرالیزه شدن غضروف ها روند ترمیم را مهار می کند. سرب از کلیه ها ترشح می شود و تماس حاد با سرب به لوله های نزدیک آسیب می رساند.

سرب تمایل بالایی برای اتصال به گروه های سولفیدریل دارد و با آنزیم های دخیل در ساخت هم (آمینو لووینیت اسید دهیدراتاز و دلتافروشلاتاز) تداخل می کند. ورود به آهن به هم مختل شده و سبب کم خونی می گردد. سرب همچنین فعالیت آدنوزین تری فسفاتاز وابسته به سدیم و پتاسیم در غشاهای سلولی را مهار نموده و سبب افزایش شکنندگی سلول های قرمز

خاک، سلامت جوان برها را تهدید می کند. سطوح خونی سرب در کودکانی که در خانه های قدیمی دارای رنگ برپایه سرب یا گردوغبار آلوده به سرب زندگی می کنند، اغلب بیش از  $5\mu\text{g}/\text{dL}$  است. CDL پیشنهاد می کند که در این سطح بایستی اقدامات لازم برای کاهش مواجهه صورت گیرد. مورد قابل توجهی از آلودگی آب آشامیدنی با سرب در شهر فلینت، میشیگان ایالات متحده در سال ۲۰۱۶-۲۰۱۴ رخ داد. این واقعه که به "بحران آب فلینت" موسوم است هنگامی رخ داده که منبع آب شهر از دریاچه Huron به رود فلینت تغییر داده شد. از آنجا که آب رودخانه فلینت غلظت کلر بالاتری نسبت به آب دریاچه داشت، سرب موجود در لوله های سربی قدیمی را در خود حل کرد. این موضوع منجر به افزایش سطوح سرب در آب شیر بالاتر از حدود قابل قبول  $15\text{ppb}$  در حدود ۲۵٪ خانه ها شد و در بعضی موارد به  $13200\text{ppb}$  رسید. در نتیجه سطوح بالای سرب خونی در ۶۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ نفر از افراد مقیم مشاهده شد، سرب بلع شده برای کودکان بسیار مضر است چرا که کودکان بیش از ۵۰٪ سرب غذا را جذب می کنند در حالی که بزرگسالان حدود ۱۵٪ آن را جذب می کنند. نفوذپذیری بالای سد خونی مغزی در کودکان منجر به آسیب پذیری بالای مغز کودکان می شود. تظاهرات بالینی اصلی مسمومیت با سرب در شکل ۴-۸ نشان داده شده است.

درصد بیشتر سرب جذب شده (۸۵-۸۰٪) توسط استخوان ها و دندان های در حال رشد ذخیره می شود. سرب در اتصال به فسفات ها با کلسیم رقابت می کند و نیمه عمر آن ۲۰ تا ۳۰ سال است. حدود ۱۰-۵٪ سرب جذب شده در خون باقی می ماند و بقیه در بافت های نرم منتشر می گردد. سرب مازاد سبب اختلالات عصبی در بالغین و کودکان می شود؛ نوروپاتی محیطی در بالغین شایع است، در حالی که اثرات مرکزی در کودکان غالب تر می باشد. اثرات تماس مزمن با سرب در کودکان شامل کاهش ظرفیت ذهنی که خود را با IQ کم نشان می دهد و مشکلات رفتاری از جمله بیش فعالی و مهارت های سازماندهی شده اندک است. نوروپاتی های محیطی القا شده توسط سرب در بالغین عموماً با کاهش تماس با سرب برگشت پذیر است، اما هم اختلالات محیطی و هم مرکزی دستگاه عصبی در کودکان عموماً برگشت ناپذیر است. سایر اثرات مواجهه با سرب شامل موارد ذیل است:

سرب مازاد با تغییر شکل طبیعی غضروف های کلسیفیه شده و تریاکول های اولیه استخوان در اپی فیز کودکان تداخل نموده و سبب افزایش تراکم استخوان می گردد که به صورت «خطوط سرب» جاذب اشعه در عکس استخوان دیده می شوند (شکل ۵-۸). خطوط سرب در لثه ها به صورت افزایش پیگمانتاسیون

1- intelligence quotient



شکل ۵-۸ مسمومیت با سرب. اختلال قالب‌گیری مجدد غضروف کلسیفیه در اپی‌فیزهای (پیکان‌ها) مچ دست باعث افزایش چشمگیر تراکم رادیوگرافیک آنها شده است، به طوری که کدورت رادیوگرافیک آنها به اندازه استخوان قشری است.

خون و در نتیجه همولیز می‌شود. تشخیص مسمومیت با سرب نیازمند آگاهی دائمی به آن است. شک به این عارضه با تغییرات عصبی در کودکان یا کم‌خونی با علت نامشخص و رنگ‌پذیری بازوفیلیک در گلبول‌های قرمز ایجاد می‌شود. سطوح بالای سرب و پروتوپورفیرین گلبول‌های قرمز ( $50 < \mu\text{g/dL}$ ) یا سطح روی - پروتوپورفیرین برای تشخیص قطعی الزامی است. در موارد خفیف‌تر تماس با سرب، کم‌شایع‌ترین عارضه ایجاد شده می‌باشد.

### ریخت‌شناسی

اهداف آناتومیک اصلی سمیت سرب عبارتند از خون، مغز استخوان، دستگاه عصبی، مجرای گوارشی، و کلیه‌ها (شکل ۴-۸).

تغییرات خونی یکی از اولین علائم تجمع سرب و مشخصه بیماری هستند و شامل کم‌خونی میکروسیتیک و هیپوکرومیک همراه با رنگ‌پذیری بازوفیلی نقطه‌ای و مشخص در گلبول‌های قرمز می‌باشند. این تغییرات در خون، ناشی از جلوگیری از ساخت هم در پیش‌سازهای

گلبول قرمز مغز استخوان است. نتیجه دیگر این توقف تشکیل روی - پروتوپورفیرین به جای هم است. بنابراین مقادیر افزایش‌یافته روی - پروتوپورفیرین یا محصولات آن و پروتوپورفیرین آزاد گلبول قرمز نشان‌دهنده مسمومیت با سرب هستند.

آسیب مغزی احتمال دارد که در کودکان رخ دهد. تغییرات آناتومیک که اساس نقائص کارکردی ظرفیت را تشکیل می‌دهند چندان مشخص نشده‌اند، اما این نگرانی وجود دارد که برخی از این نقائص ممکن است دائمی باشند. در انتهای وخیم‌تر این طیف، خیز چشمگیر مغزی، دمی‌لیناسیون<sup>۱</sup> ماده سفید مغزی و مخچه‌ای، و نکروز نورون‌های قشری به همراه تکثیر آستروسیتی منتشر، وجود دارند. در بزرگسالان، دستگاه عصبی مرکزی در موارد کمتری مبتلا می‌شود، اما به فراوانی یک نوروپاتی دمی‌لینه‌کننده محیطی پدیدار می‌شود، که نوعاً عصب دهی حرکتی ماهیچه‌هایی را که بیش از همه به کار گرفته می‌شوند درگیر می‌کند. بدین ترتیب، ماهیچه‌های اکستنسور مچ دست و انگشتان دست اغلب نخستین ماهیچه‌هایی هستند که مبتلا می‌شوند، و به دنبال آن فلج ماهیچه‌های پروتال رخ می‌دهد (افتادگی مچ دست و مچ پا). مجرای گوارشی نیز یک منبع عمده تظاهرات بالینی است. 'قولنج'<sup>۲</sup> سربی، با درد شکمی فوق‌العاده شدید که در جای خاصی از شکم نمی‌باشد، مشخص می‌شود.

کلیه‌ها ممکن است دچار آسیب توبولی پروگزیمال همراه با ایجاد انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای سرب شوند. آسیب مزمن کلیوی در نهایت منجر به فیبروز بینابینی و احتمالاً نارسایی کلیوی و یافته‌هایی به نفع نقرس (نقرس عبوس)<sup>۳</sup> خواهد شد. سایر یافته‌ها در شکل ۴-۸ نشان داده شده‌اند.

### جیوه

جیوه، همانند سرب به گروه سولفیدریل پروتئین‌های خاصی با تمایل بالا متصل شده و منجر به آسیب CNS اعضای متعدد دیگری مانند دستگاه گوارش و کلیه‌ها می‌شود. مورد استفاده بسیاری برای جیوه در طول تاریخ وجود داشته است که عبارتند از رنگدانه‌ای برای نقاشی در غارها، لوازم آرایش، درمان سیفیلیس

1- demyelination

2- colic

3- saturnine gout

و جزیی از داروهای مدر. مسمومیت به دنبال استنشاق بخارهای جیوه از مدت‌ها قبل شناخته شده است و با لرزش، التهاب لثه‌ها و رفتار عجیب خود را نشان می‌دهد، مثل "کلاه‌ساز دیوانه" در کتاب آلیس در سرزمین عجایب لوئیس کارول (جیوه سابقاً در ساخت کلاه استفاده می‌شد).

امروزه، منبع اصلی تماس با جیوه، ماهی‌های آلوده و آمالگام دندان است که بخار جیوه متصاعد می‌سازند. در برخی از مناطق جهان، جیوه مورد استفاده در معادن، رودخانه‌ها و دریاچه‌ها را آلوده کرده است. جیوه غیر آلی آزاد شده از لایه‌های زمین با آلودگی‌های محیطی توسط باکتری‌ها به ترکیبات آلی از جمله متیل جیوه تبدیل می‌شود. متیل جیوه وارد زنجیره غذایی شده و در برخی از انواع ماهی‌های آلوده مثل شمشیرماهی، کوسه و ماهی آبی رنگ، سطح جیوه چندین میلیون برابر آب اطراف آنها است. مصرف ماهی‌های آلوده به دنبال آزاد شدن متیل جیوه در بندر میناماتا و رود آزانو ژاپن و مصرف نان حاوی غلات سمپاشی شده توسط سم حاوی متیل جیوه در عراق سبب مرگ‌ومیر و ناتوانی وسیعی گشت.

اختلالات بالینی که در ارتباط با حادثه میناماتا عارض شدند، «بیماری میناماتا» نام گرفتند و شامل فلج مغزی، کری، کوری و نقایص اصلی CNS در کودکانی که در دوران جنینی در معرض قرار گرفتند، بود. مغز در حال تکامل به متیل جیوه بسیار حساس است به همین دلیل مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) پیشنهاد می‌کند که زنان باردار از مصرف ماهی حاوی جیوه است پرهیز کنند. اخیراً ارتباط بین تیمروزال (ترکیب حاوی اتیل جیوه که به عنوان نگهدارنده در برخی واکسن‌ها مورد استفاده بوده است) و اوتیسم مطرح شده است، اما بسیاری از مطالعات بزرگ نتوانسته‌اند چنین ارتباطی را پیدا کنند.

## آرسنیک

نمک‌های آرسنیک با جنبه‌های متعددی از متابولیسم سلولی تداخل دارند و منجر به مسمومیت‌هایی می‌شوند که در دستگاه گوارش، دستگاه عصبی، پوست، و قلب، بیشتر دیده می‌شوند. آرسنیک در دوران رنسانس در ایتالیا معروف‌ترین سم بوده و برخی پزشکان و افراد خانواده سلطنتی ایتالیا در شناخت آن از مهارت کافی برخوردار بودند. امروزه مسمومیت و مرگ با آرسنیک پدیده نادری محسوب می‌شود اما تماس با آرسنیک از معضلات مهم سلامت در بسیاری از نقاط جهان است. به‌طور طبیعی آرسنیک در آب و خاک یافت می‌شود و موارد حفاظت از جنگل‌ها، حشره‌کش‌ها و سایر محصولات کشاورزی مورد استفاده واقع می‌شود. آرسنیک در محیط از معادن و صنایع تصفیه آزاد می‌شود. آرسنیک در طب سنتی هندی و چینی مورد استفاده

قرار می‌گیرد، و آرسنیک تریوکسید، به عنوان درمان اولیه لوسمی حاد پرومیلوسیتیک استفاده می‌شود. غلظت بالای آرسنیک معدنی در آب‌های زیرزمینی مورد استفاده در برخی کشورها از جمله بنگلادش، شیلی و چین بالاست. بین ۳۳ تا ۷۷ میلیون نفر در بنگلادش از آب آلوده به آرسنیک استفاده می‌کنند که از بزرگترین خطرات تاکنون شناخته شده موجود در محیط در ابتلا به سرطان است.

اگر مقادیر زیاد آرسنیک وارد بدن شود، آرسنیک سبب مسمومیت حاد با اختلالات شدید گوارشی، دستگاه قلبی عروقی و دستگاه عصبی مرکزی و اغلب مرگ می‌شود. این اثرات به علت تداخل با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری ایجاد می‌شود. تماس مزمن با آرسنیک سبب تغییرات پوستی نظیر تجمع زیاد رنگدانه‌ها و کراتوز بیش از حد می‌شود. به دنبال این تغییرات، کارسینوم‌های سلول‌های بازال و سنگفرشی (و نه ملانوم) پدیدار خواهند شد. روند ایجاد تومورهای پوستی که به علت آرسنیک ایجاد می‌شوند از آنهایی که به علت اشعه خورشید رخ می‌دهند، متفاوت است. این انواع در کف دست و پاها و به صورت ضایعات متعدد ظاهر می‌شوند. تماس با آرسنیک با افزایش خطر ایجاد سرطان ریه نیز همراه است، اما مکانیسم سرطان‌زایی آرسنیک در پوست و ریه هنوز به طور کامل روشن نشده است.

## کادمیوم

کادمیوم، از طریق مکانیسم‌های نامشخصی که منجر به افزایش تولید ROS می‌شود، سمیت ترجیحی برای کلیه‌ها و ریه‌ها دارد. برخلاف سایر فلزاتی که شرح آن‌ها در این قسمت داده شد، کادمیوم یک عامل سمی نسبتاً جدید است. کادمیوم در باتری‌های نیکلی - کادمیوم استفاده می‌شود که به صورت زباله خانگی دفع می‌شود. این عنصر می‌تواند مستقیماً خاک و گیاهان را آلوده نماید و یا از طریق کودها و سمپاشی آب‌ها را آلوده سازد. غذا مهم‌ترین منشا آلودگی در کل جمعیت است. اثرات مضر افزایش کادمیوم، بیماری انسدادی ریه‌ها و آسیب کلیه‌ها است که سبب آسیب لوله‌های کلیه و بیماری کلیوی مرحله نهایی می‌گردد. تماس با کادمیوم سبب اختلالات اسکلتی به علت از دست رفتن کلسیم نیز می‌گردد. آب حاوی کادمیوم که برای سمپاشی شالیزارها در ژاپن به کار می‌رفت، سبب ایجاد بیماری «یتایی ایتایی» (آخ آخ) در زنان یائسه شد که ترکیبی از پوکی و نرمی استخوان به همراه بیماری کلیوی است. بررسی‌های اخیر نشان داد که سطح کادمیوم ادرار ۵٪ جمعیت ۲۰ سال به بالای آمریکا در حدی بود که براساس نتایج تحقیق می‌توانست باعث آسیب کلیوی و از دست رفتن کلسیم شود.

- سرب، جیوه، آرسنیک و کادمیوم شایع‌ترین فلزات سنگینی هستند که اثرات سمی در انسان‌ها ایجاد می‌کنند.
- کودکان بیش از بزرگسالان سرب خورده شده را جذب می‌کنند و منبع اصلی مسمومیت با سرب در کودکان، رنگ‌های سربی دیوارها است.
- سرب مازاد سبب نقایص CNS در کودکان و نوروپاتی محیطی در بالغین می‌شود. افزایش سرب با جذب کلسیم در استخوان‌ها رقابت می‌کند و سبب نقصان در شکل‌گیری مجدد غضروف‌ها و کم‌خونی می‌شود.
- منبع اصلی تماس با جیوه، ماهی آلوده است. مغز در حال تکامل به متیل جیوه بسیار حساس است. این ماده در مغز تجمع یافته و کانال‌های یونی را مسدود می‌کند.
- بیماری میناماتا به علت تماس جنین با سطوح بالای جیوه در رحم ایجاد می‌شود و سبب فلج مغزی، کری و کوری می‌شود.
- آرسنیک به‌طور طبیعی در خاک و آب یافت می‌شود و جزء مواد محافظت‌کننده چوب و حشره‌کش‌هاست. افزایش آرسنیک با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری تداخل کرده و سبب اثرات سمی در دستگاه گوارش، مغز و قلب و عروق می‌شود. تماس مزمن سبب ضایعات پوستی و کارسینوم می‌شود.
- کادمیوم حاصل باتری‌های نیکل - کادمیوم و کودهای شیمیایی سبب آلودگی خاک می‌شود. افزایش کادمیوم سبب بیماری انسدادی ریه و آسیب کلیوی می‌شود.

### تماس‌های صنعتی و کشاورزی

هر ساله در ایالات متحده بیش از ۱۰ میلیون آسیب شغلی رخ می‌دهد و ۶۵,۰۰۰ نفر به علت آسیب‌ها و بیماری‌های شغلی از دنیا می‌روند. تنوع تماس شغلی به اندازه تنوع خود صنایع است. طیف این آسیب‌ها از یک تحریک ساده و آزارنده مخاط مجاری تنفسی که به علت بخارات فرمالدئید یا آمونیوم ایجاد می‌شود تا سرطان ریه ثانویه به تماس با آزبست و آرسنیک معدن‌کاری اورانیوم متفاوت است. بیماری‌های انسانی که مرتبط با تماس‌های شغلی هستند، در جدول ۲-۸ فهرست شده‌اند. علاوه بر فلزات سمی (که تاکنون مورد بحث قرار گرفته‌اند) بقیه عوامل مهم که با بیماری‌های محیطی در ارتباط هستند

شامل موارد زیر می‌شوند:

- حلال‌های آلی در سراسر جهان به مقدار فراوان مورد استفاده هستند. برخی از آن‌ها از جمله کلروفرم و تتراکلریدکربن به عنوان حلال چربی و در خشک‌شویی و رنگ‌بری مورد استفاده قرار می‌گیرند. تماس حاد با سطوح بالای بخارات این عوامل سبب ایجاد گیجی و نهایتاً سرکوب دستگاه عصبی مرکزی و حتی کوما می‌گردد. سطوح پایین‌تر برای کبد و کلیه‌ها سمی هستند. تماس شغلی کارگران صنایع لاستیکی با بنزن و ۱-۳ بوتادین خطر ابتلا به لوسمی را بالا می‌برد. بنزن از طریق CYP2E1 به اپوکسید اکسیده می‌شود. آنزیم مذکور جزئی از دستگاه آنزیمی P-450 است که قبلاً به آن اشاره شد. اپوکسید و سایر متابولیت‌ها تمایز سلولی مغز استخوان را مختل کرده و سبب آپلازی مغز استخوان و لوسمی میلو بلاستیک می‌شوند.
- هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای حاصل سوخت‌های فسیلی در دمای بالای سوخت زغال سنگ و گاز در کارخانه‌های فلزات هستند. این مواد در زغال سنگ و دوده نیز یافت می‌شوند (Pott در سال ۱۷۷۵ نشان داد که دوده مسبب سرطان اسکروتم در تمیزکننده‌های لوله بخاری است. در فصل ۶ به این مطلب اشاره شد). هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای از قوی‌ترین عوامل سرطان‌زا هستند و تماس شغلی سبب سرطان ریه و مثانه می‌گردد.
- کلرین‌های آلی. این مواد (و به‌طور کلی ترکیبات هالوژنه آلی)، مصنوعاتی هستند که در برابر تجزیه شدن مقاومت و چربی‌دوست نیز می‌باشند. کلرین‌های آلی مهم که به عنوان حشره‌کش به کار می‌روند عبارتند از DDT (دی‌کلر و دی‌فنیل تری‌کلرواتان) و متابولیت‌هایش از جمله لیندان، آلدριν و دی‌آلدین. کلرین‌های آلی غیرحشره‌کش شامل بی‌فنیل پلی‌کلرینه (PCBs) و دیوکسین ۲، ۳، ۷ و ۸ تتراکلرودی‌بنزو P- دیوکسین (TCDD) هستند. در سال ۱۹۷۳، استفاده از DDT در ایالات متحده ممنوع شد، اما بیش از نیمی از جمعیت ایالات متحده سطوح سرمی قابل توجهی از DDE P,P' داشتند که از متابولیت‌های بلندآثر DDT محسوب می‌شود. این ماده در افراد ۱۲ تا ۱۹ ساله که پس از جمع آمدن DDT متولد شدند نیز یافت شد. PCB و TCDD نیز در خون اغلب مردم ایالات متحده یافت شد. اغلب کلرین‌های آلی مختل‌کننده غدد درون‌ریز هستند و فعالیت ضدآستروژنی یا ضدآندروژنی دارند در حیوانات آزمایشگاهی دارند ولی اثرات سلامتی طولانی‌مدت در انسان‌ها به درستی شناسایی نشده‌اند.

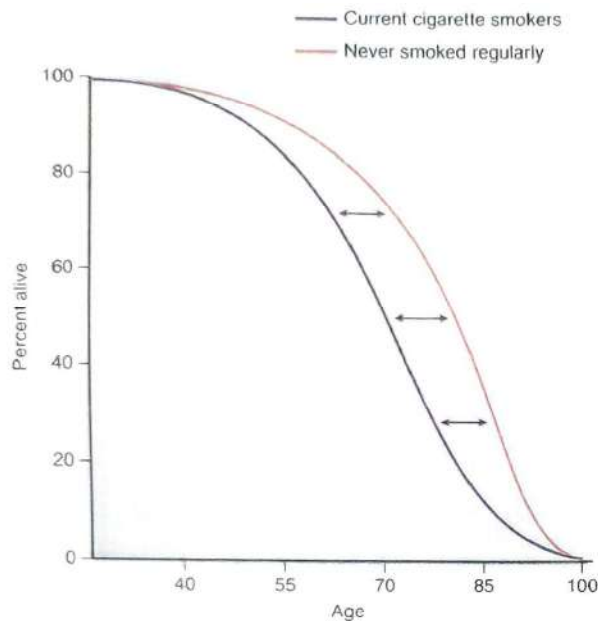
اندام / دستگاه	اثر	ماده سمی
دستگاه قلبی - عروقی	بیماری قلبی	منواکسید کربن، سرب، حلال‌ها، کبالت، کادمیوم
دستگاه تنفسی	سرطان بینی سرطان ریه	ایزوپروپیل الکل، غبار چوب رادون، آزبست، سیلیس، بیس (کلرومتیل) اتر، نیکل، آرسنیک، کروم، گاز خردل غبار غلات، غبار زغال‌سنگ، کادمیوم
	بیماری انسدادی مزمن ریه	برلیوم، ایزوسیانات‌ها
	افزایش حساسیت	آمونیاک، اکسیدهای گوگرد، فرمالدئید
	تحریک	سیلیس، آزبست، کبالت
	فیبروز	
دستگاه عصبی	نوروپاتی‌های محیطی راه رفتن آتاکسیک	حلال‌ها، آکریل آمید، کلرید متیل، جیوه، سرب، آرسنیک، DDT
	تضعیف CNS	کلردان، تولوئن، آلدئیدها، حلال‌ها
	کاتاراکت	الکل، کتون‌ها، آلدئیدها، حلال‌ها اشعه UV
دستگاه ادراری	مسمومیت	جیوه، سرب، اترهای گلیکول، حلال‌ها
	سرطان مثانه	نفتیل آمین‌ها، ۴-آمینوبنیل، بنزیدین، محصولات لاستیکی
دستگاه تناسلی	عقیمی مذکر	سرب، phthalate plasticizers
	عقیمی مؤنث	کادمیوم، سرب
	تراتوژنز	جیوه، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه
دستگاه خونساز	لوسمی	بنزن، رادون، اورانیوم
پوست	فولیکولوز و درماتوز آکنه‌ای شکل	بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه، دی‌اکسین‌ها، علف‌کش‌ها
	سرطان	اشعه UV
دستگاه گوارش	آنژیوسارکوم کبد	وینیل کلراید

زمان‌های گذشته به عنوان یک اختلال دهنده بالقوه در غدد درون‌ریز شناخته شده است. مطالعات گذشته‌نگر متعددی ارتباط بین سطوح افزایش یافته ادراری BPA و سطوح بیماری قلبی در جمعیت بزرگسالان را نشان داده‌اند. علاوه بر آن شیرخوارانی که از ظرف‌های حاوی BPA نوشیده‌اند می‌توانند به طور خاص به تأثیرات غددی آن حساس باشند. در سال ۲۰۱۰، کانادا اولین کشوری بود که BPA را به عنوان ماده‌ای سمی اعلام کرد و بزرگ‌ترین تولیدکننده شیشه‌های شیر و ظروف غذایی کودکان استفاده از BPA را در روند تولید خود متوقف کرد. گستره خطر مرتبط با BPA در سلامتی انسان‌ها هنوز نامشخص است و نیاز به مطالعات بعدی دارد.

- تماس با کلریدوینیل که در ساخت صمغ‌های پلی‌وینیل به کار می‌رود ندرتاً سبب آنژیوسارکوم کبد می‌شود که نوع نامعمول تومور کبد است.
- استنشاق غبارات معدنی سبب بیماری مزمن و غیرسرطانی

- ارگانوکلرین‌های غیر آفت‌کش عبارت‌اند از بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBs) و دیوکسین (TCDD)<sup>۱</sup>. این مواد سبب اختلالات پوستی از جمله فولیکولیت و درماتوزهای آکنه به نام کلراکنه می‌شوند که از آکنه، کیست، افزایش رنگدانه و هیپرکراتوز تشکیل شده‌اند و عموماً در اطراف صورت و پشت گوش‌ها دیده می‌شوند. ممکن است این اختلالات در کبد و CNS نیز مشاهده شوند. از آنجا که PCB دستگاه آنزیمی P-450 را القا می‌کند، افرادی که در معرض تماس با این مواد هستند، متابولیسم دارویی مختلفی دارند. فجایعی که در اواخر دهه ۱۹۶۰ در ژاپن و چین رخ داد به علت مصرف روغن برنج آلوده به PCB بود که در هر مرحله ۲۰۰۰ نفر را مسموم ساخت. تظاهر بالینی اولیه بیماری (یوشو در ژاپن و یوچنگ در چین)، کلراکنه و افزایش رنگدانه‌های پوست و ناخن بود.
- بیس‌فنول A (BPA) در ساخت بسته‌بندی پلی‌کربناتی غذا و آب استفاده می‌شود و از رزین‌های اپوکسی است که تقریباً در تمام بطری‌ها و قوطی‌های غذا وجود دارد؛ در نتیجه تماس با BPA برای انسان اجتناب‌ناپذیر است. BPA از

1- 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin



شکل ۸-۶ اثرات سیگار کشیدن بر بقا. در این مطالعه میزان مرگ و میر مختص سن در سیگاری‌های مزمن با کسانی که هرگز به طور منظم سیگار نکشیده‌اند، مقایسه شده است (مطالعه پزشکان انگلیسی). در سن ۷۵ سالگی تفاوت بقای سیگاری‌ها با افراد غیرسیگاری ۷/۵ سال است.

می‌کنند اما تنها ۵۰٪ سیگاری‌ها به این سن می‌رسند (شکل ۸-۶). توقف استعمال سیگار خطر مرگ به علت سرطان ریه را به شدت کاهش می‌دهد و حتی این اثر در بیمارانی که در سن ۶۰ سالگی سیگار کشیدن را کنار می‌گذارند، دیده می‌شود. بعضی مواد موجود در تنباکو و بیماری‌های ناشی از مصرف تنباکو در ذیل بحث شده است. اثرات مخرب سیگار بر سیستم‌های اعضای مختلف در شکل ۸-۷ نشان داده شده است.

تعداد مواد مضر دود سیگار بی‌شمار است. در جدول ۸-۳ تنها فهرست مختصری از این مواد ارائه شده است که شامل انواع آسیب‌های ایجاد شده توسط عوامل مذکور نیز هست. نیکوتین، آلکالوئید موجود در برگ تنباکو است که نقش مستقیمی در ایجاد بیماری‌های مرتبط با تنباکو ندارد، اما بسیار اعتیادآور است. نیکوتین به گیرنده‌های مغز متصل می‌شود و با آزادسازی کاتکولامین‌ها سبب اثرات حاد سیگار کشیدن از جمله افزایش ضربان قلب و فشارخون و افزایش انقباض و برون‌ده قلب می‌گردد.

شایع‌ترین بیماری‌هایی که به علت سیگار کشیدن ایجاد می‌شوند، و درگیری ریه ایجاد می‌کنند شامل آمفیزم، برونشیت مزمن و سرطان ریه هستند که در مورد همه آنها در فصل ۱۳

ریه می‌شود که پنوموکونیوز نام دارد. این اصطلاح بیماری‌هایی را که توسط عناصر آلی و معدنی ایجاد می‌شوند و نیز بیماری‌های ریوی غیرسرطانی القا شده توسط بخارها و غبارهای شیمیایی را دربرمی‌گیرد. شایع‌ترین پنوموکونیوز به علت تماس با غبارهای صنعتی ایجاد می‌شود و شامل غبار زغال سنگ (در معادن زغال سنگ سفت)، سیلیس (سندبلاست و برش سنگ‌ها)، آزبست (معدن، ساختمان‌سازی و عایق‌بندی) و بریلیوم (معدن و ساختمان‌سازی) می‌باشد. تماس با این عوامل تقریباً همیشه در محیط کار رخ می‌دهد. افزایش خطر سرطان به علت تماس با آزبست در افراد خانواده فرد در معرض تماس و افرادی که در خارج محیط کار در معرض آزبست هستند، دیده می‌شود. پنوموکونیوزها و بیماری‌زایی آنها در فصل ۱۳ آمده است.

### اثرات تنباکو

تنباکو شایع‌ترین علت برون‌زاد سرطان در انسان است که مسئول ۹۰٪ سرطان‌های ریه می‌باشد. مقصر اصلی سیگار کشیدن است اما تنباکوی بدون دود (استنشاقی و جویدنی) نیز مضر است و از علل مهم سرطان دهان می‌باشد. استفاده از محصولات تنباکو نه تنها مخاطراتی برای خود شخص استفاده‌کننده به همراه دارد بلکه سبب سرطان ریه در افراد غیرسیگاری نیز می‌شود «دود دست دوم». در دوره سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۷ در ایالات متحده، بروز سیگار کشیدن نسبتاً کاهش یافت، ولی حدود ۲۰٪ بالغین سیگاری باقی ماندند. در سال‌های اخیر، چین به بزرگترین تولیدکننده و مصرف‌کننده سیگار تبدیل شده است. در حدود ۳۵۰ میلیون سیگاری در چین حضور دارند و ۳۳٪ کل سیگار جهان را مصرف می‌کنند. سیگار کشیدن در سراسر جهان سبب مرگ بیش از ۴ میلیون نفر می‌شود که علت عمده آن بیماری‌های قلبی عروقی، انواع سرطان‌ها و مشکلات تنفسی مزمن است. انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۲۰ سالیانه ۸ میلیون مورد مرگ به علت تنباکو رخ دهد که سهم اعظم آن در کشورهای در حال توسعه است. تخمین زده می‌شود که تقریباً ۵۰۰ میلیون نفر از کسانی که هم‌اکنون زنده هستند به علت بیماری‌های مرتبط با دود سیگار جان خود را از دست بدهند. در ایالات متحده تنباکو مسئول بیش از ۴۰۰,۰۰۰ مورد مرگ در سال است که یک‌سوم آنها به علت سرطان ریه است.

سیگار کشیدن قابل پیشگیری‌ترین علت مرگ در انسان است. سیگار کشیدن بقای کلی را کاهش می‌دهد و اثر آن وابسته به دوز است. به عنوان مثال، ۸۰٪ جمعیت غیرسیگاری ۷۰ سال عمر

جدول ۸-۳ اثرات اجزاء منتخب تشکیل دهنده دود سیگار

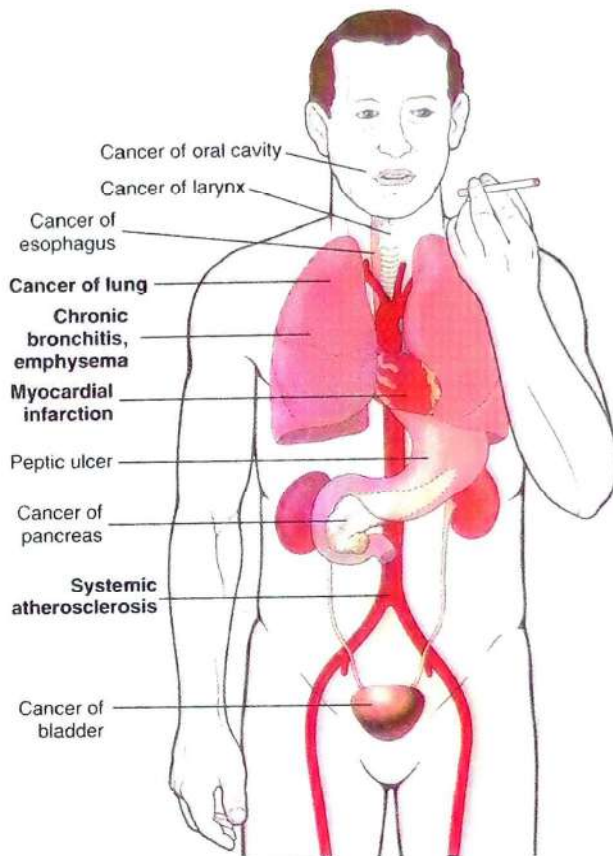
ماده	اثر
قطران	سرطانزایی
هیدروکربن‌های	سرطانزایی
چندحلقه‌ای معطر	
نیکوتین	تحریک و سرکوب گانگلیونی، پیش‌برد تومور
فنول	پیش‌برد تومور و تحریک موکوسی
بنزوپیرن	سرطانزایی
مونوکسید کربن	اختلال در حمل و به کارگیری اکسیژن
فرمالدئید	سمیت برای مژک‌ها و تحریک موکوسی
اکسیدهای نیتروژن	سمیت برای مژک‌ها و تحریک موکوسی
نیتروزامین	سرطانزایی

سایر عوامل سرطانزا را نیز مضاعف می‌کند. شاهد این مدعا افزایش ۱۰ برابری بروز کارسینوم ریه در کارگران سیگاری نسبت به کارگران غیرسیگاری معدن آزبست و اورانیوم و تعامل بین سیگارکشیدن و مصرف الکل در ایجاد سرطان دهان، حنجره، و مری است. مثالی از تعامل سرطانزایی این دو عادت مضر در مورد سرطان حنجره در شکل ۸-۹ نمایش داده شده است.

- آترواسکلروز و عارضه اصلی آن، سکته قلبی، قویاً با سیگارکشیدن در ارتباطند. مکانیسم‌های علی آن عوامل متعددی از جمله افزایش تجمع پلاکتی، کاهش اکسیژن‌رسانی به میوکارد (به علت بیماری قابل توجه ریه و هیپوکسی به علت محتوای CO دود سیگار) به همراه افزایش نیاز به اکسیژن و کاهش آستانه فیبریلاسیون بطنی

جدول ۸-۴ سرطان‌های مختص عضو در دود سیگار

عضو	ماده سرطان‌زا
ریه، حنجره	هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای معطر
	۴-(۳-پیریدیل)-۱-بوتا-نون (NNK)
	پلونیوم ۲۱۰
مری	N'-نیتروژن اورنیکوتین (NNN)
لوزالمعده	NNK (۴)
مثانه	۴-آمینوفیل؛ ۲-نفتیل‌آمین
حفره دهان (سیگارکشیدن)	هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای معطر، NNK, NNN
حفره دهان (تدخینی)	NNK, NNN, پولونیوم ۲۱۰

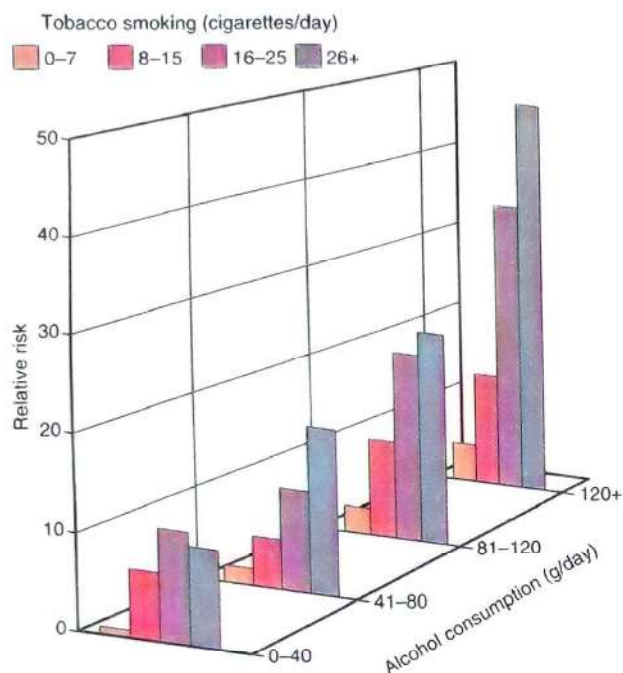


شکل ۸-۷ اثرات نامطلوب کشیدن سیگار: اثرات رایج‌تر تیره‌تر نشان داده شده‌اند.

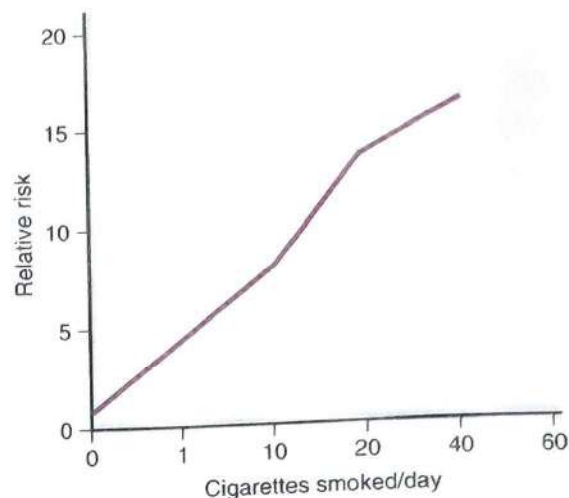
بحث شده است. در اینجا به‌طور خلاصه به ذکر مکانیسم‌های مسئول ایجاد بیماری توسط تنباکو می‌پردازیم.

- موادی که در دود سیگار وجود دارند اثر تحریکی مستقیم به مخاط تراکتوبرونشیال دارند و سبب التهاب و افزایش تولید موکوس می‌شوند (برونشیت). دود سیگار سبب ورود گلبول‌های سفید به ریه می‌شود و با افزایش الاستاز موضعی و آسیب به بافت ریه همراه است که به آمفیزم می‌انجامد.

- سرطانزایی اجزای دود سیگار، به ویژه هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای و نیتروزامین‌ها (جدول ۸-۴)، سرطان‌هایی قوی در حیوانات هستند و احتمالاً سبب ایجاد کارسینوم ریه در انسان می‌گردند (فصل ۱۳). خطر ایجاد سرطان ریه به شدت تماس بستگی دارد و غالباً تحت عبارت «بسته سال» توصیف می‌شود (مثلاً یک بسته در روز به مدت ۲۰ سال، معادل ۲۰ بسته سال است) همچنین شدت سیگارکشیدن به صورت تعداد سیگار دود شده در هر روز نیز توصیف می‌شود (شکل ۸-۸). علاوه بر این، سیگارکشیدن خطر



شکل ۸-۹ افزایش مضاعف خطر سرطان حنجره به دنبال مصرف همزمان سیگار و الکل.



شکل ۸-۸ خطر سرطان ریه براساس تعداد سیگار کشیده شده تعیین می شود.

منوعیت سیگار کشیدن در مکان‌های عمومی، بیش از ۶۰٪ کاهش یافته است، اما تماس با دود سیگار در خانه‌ها به ویژه در مورد کودکان هنوز یک خطر جدی محسوب می‌شود. واضح است که لذت زودگذر سیگار کشیدن بهای سنگینی در درازمدت خواهد داشت.

## خلاصه

### اثرات تنباکو

- سیگار کشیدن قابل پیشگیری‌ترین علت مرگ در انسان است.
- دود سیگار بیش از ۲۰۰۰ جز دارد که از این میان نیکوتین که مسئول اعتیاد به سیگار بوده و سرطان‌زایی قوی است، هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای آروماتیک، نیتروزامین‌ها و آمین‌های آروماتیک قابل ذکرند.
- سیگار مسئول تقریباً ۹۰٪ موارد سرطان ریه در افراد سیگاری است. سیگار سبب سرطان دهان، حنجره، حلق، مری و معده مثانه و بعضی از انواع لوئوس می‌گردد. توقف سیگار خطر سرطان ریه را کاهش می‌دهد.

هستند. یک‌سوم همه حملات قلبی با سیگار کشیدن در ارتباطند. سیگار کشیدن در صورت همراهی با افزایش فشارخون و افزایش کلسترول خون اثرات مضاعفی بر قلب خواهد داشت. در صورت همراهی با افزایش فشارخون و افزایش کلسترول خون اثرات مضاعفی بر قلب خواهد داشت. سیگار کشیدن مادر سبب افزایش خطر سقط خودبه‌خودی و تولد زودرس می‌شود و رشد داخل رحمی را عقب می‌اندازد (فصل ۷). با این حال، وزن زمان تولد نوزادانی که مادران آنها قبل از بارداری سیگار را ترک کرده‌اند، طبیعی است.

- استنشاق غیرفعال دود سیگار اثرات زیان‌باری دارد که حاصل سیگار کشیدن فعال است. تخمین زده می‌شود که خطر نسبی سرطان ریه در افراد غیرسیگاری که در معرض دود سیگار هستند، ۱/۳ برابر افرادی است که تماس با دود سیگار ندارند. سالیانه در ایالات متحده تقریباً ۳۰۰۰ مورد مرگ به علت سرطان ریه در افراد غیرسیگاری ۳۵ سال به بالا که در معرض دود سیگار هستند، رخ می‌دهد و می‌تواند با دود محیطی تنباکو در ارتباط باشد. تکان‌دهنده‌تر از آن افزایش خطر آترواسکلروز عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد کشنده است. مطالعات نشان می‌دهند که هر سال ۳۰,۰۰۰ تا ۶۰,۰۰۰ مورد مرگ در ایالات متحده به علت تماس غیرفعال با دود سیگار رخ می‌دهد. کودکانی که در منزل با بزرگسالان سیگاری زندگی می‌کنند بیشتر دچار بیماری‌های تنفسی و آسم می‌شوند. استنشاق غیرفعال دود در افراد غیرسیگاری توسط متابولیت نیکوتین یعنی کوتینین تشخیص داده می‌شود. در ایالات متحده سطح کوتینین خون غیرسیگاری‌ها در ۱۵ سال گذشته به علت قوانین

اونس شراب (۹ تا ۱۸ گرم الکل در هر گیلان) و ۶ اونس ویسکی (۱۱ گرم الکل در هر اونس) به دست می‌آید. خواب‌آلودگی در غلظت  $200\text{mg/dL}$ ، گیجی در غلظت  $300\text{mg/dL}$  و کوما به همراه وقفه تنفسی در مقادیر بالاتر رخ می‌دهد. میزان متابولیسم، سطح الکل خونی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. افرادی که الکیسم مزمن دارند، نسبت به الکل، تحمل می‌دهند. پیدا می‌کنند. این افراد، الکل را با سرعتی بالاتر از حد (تولرانس) پیدا می‌کنند. به همین دلیل سطوح پیک الکل طبیعی متابولیزه می‌کنند و به همین دلیل سطح الکل خون توسط سه پایین‌تری از میانگین دارند. بخش اعظم الکل خون توسط سه سیستم آنزیمی الکل دهیدروژناز، ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P-450 و کاتالاز در کبد به استالدئید تبدیل می‌شود (شکل ۱۰-۸). در این میان آنزیم اصلی که در متابولیسم الکل دخیل است الکل دهیدروژناز می‌باشد که در سیتوزول هیپاتوسیت‌ها قرار دارد. اگر سطح الکل در خون بالا باشد، دستگاه اکسیدکننده اتانول در میکروزوم‌ها در متابولیسم شرکت خواهد کرد. این دستگاه، آنزیم‌های سیتوکروم P-450 به ویژه نوع CYP2E1 واقع در شبکه اندوپلاسمی صاف را به کار خواهد گرفت. القای آنزیم P-450 توسط الکل شک به الکی بودن دیگر ترکیباتی که توسط دستگاه آنزیمی متابولیزه می‌شوند را برمی‌انگیزد. از جمله این مواد می‌توان به داروها (استامینوفن، کوکائین)، بیهوش‌کننده‌ها، سرطان‌زاها و حلال‌های صنعتی اشاره نمود. توجه داشته باشید که اگر الکل با غلظت بالا در خون وجود داشته باشد، با سوبسترای CYP2E1 رقابت کرده و کاتابولیسم دیگر داروها را به تأخیر انداخته و اثرات آن‌ها را بالقوه می‌سازد: کاتالاز اهمیت کمی دارد، چرا که تنها ۵٪ متابولیسم الکل را برعهده دارد. استالدئید تولید شده توسط این دستگاه‌ها توسط استالدئید دهیدروژناز به استات تبدیل شده و در زنجیره تنفسی میتوکندری به کار گرفته می‌شود.

اثرات سمی متعدد به واسطه متابولیسم اتانول ایجاد می‌شود. مواردی که در اینجا ذکر شده‌اند مهم‌ترین موارد هستند:

- اکسیداسیون الکل توسط الکل دهیدروژناز سبب کاهش نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) و افزایش  $\text{NADH}$  (شکل احیاشده  $\text{NAD}^+$ ) می‌گردد.  $\text{NAD}^+$  برای اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد ضروری است. کمبود NAD علت اصلی تجمع چربی<sup>۱</sup> در کبد افراد الکی است؛ همچنین افزایش نسبت  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  در افراد الکی می‌تواند اسیدوز لاکتیک ایجاد کند.
- سمیت استالدئید مسئول برخی اثرات حاد الکل است. متابولیسم استالدئید به علت تفاوت ژنتیکی در بین جمعیت

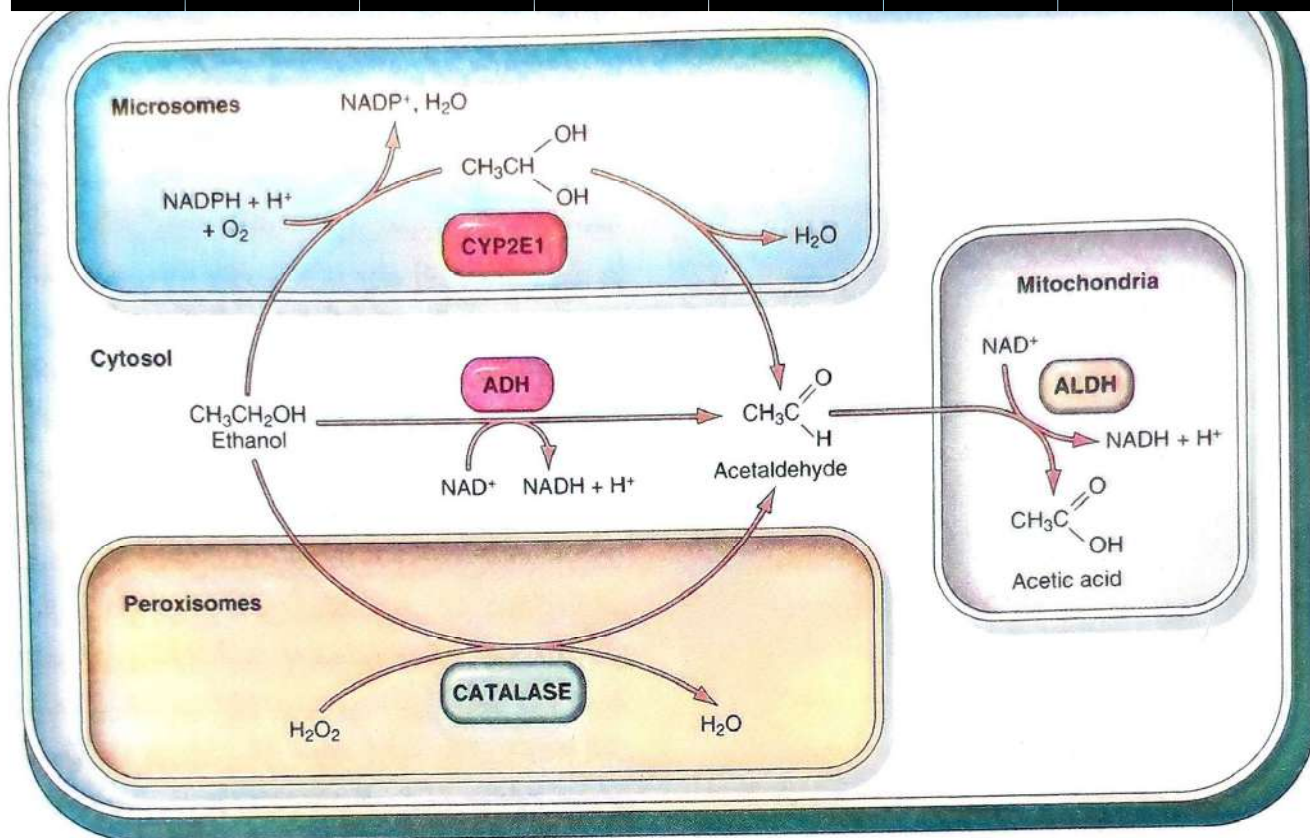
- تنباکوی غیرکشیدنی، عامل مهم سرطان‌های دهان است. مصرف تنباکو در افزایش خطر سرطان دهان، حنجره و مری دخیل بوده و سبب افزایش خطر سرطان به دنبال مصرف همزمان آربست، اورانیوم و سایر عوامل می‌گردد.
- سیگارکشیدن از عوامل خطر مهم آترواسکلروز و سکت قلبی، بیماری عروق محیطی و بیماری عروق مغزی است. سیگار در ریه‌ها علاوه بر ایجاد سرطان، سبب آمفیزم، برونشیت مزمن و بیماری انسدادی مزمن ریه می‌گردد.
- سیگارکشیدن مادر با خطر سقط، تولد پیش از موعد و عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی همراه است.

### اثرات الکل

الکل تا حدی به علت خواص تأثیرگذار آن بر خلق‌وخو مصرف می‌شود اما در صورت رعایت اعتدال در مصرف آن، از نظر اجتماعی قابل قبول و غیرزیان‌بار خواهد بود. اگر مقادیر فراوان الکل مورد استفاده قرار گیرد، آسیب فیزیکی و روانی قابل توجهی ایجاد می‌شود. در اینجا هدف، توضیح ضایعاتی است که مستقیماً با سوءمصرف الکل مرتبط می‌باشند.

با وجود تمام توجهاتی که به اعتیاد داروهای غیرقانونی معطوف شده است، مصرف و سوءمصرف الکل خطر بسیار گسترده‌تری است و به تعداد بیشتری از افراد آسیب می‌رساند. ۵۰٪ بزرگسالان جهان غرب الکل می‌نوشند و ۱۰-۵٪ نیز الکیسم مزمن دارند. تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۰ میلیون الکی در ایالات متحده وجود دارد و مصرف الکل هر ساله بیش از ۱۰۰,۰۰۰ مورد مرگ ایجاد می‌کند. ۵۰٪ این مرگ‌ها به علت تصادف افراد مست و نیز قتل و خودکشی توسط این افراد رخ می‌دهد. علت ۱۵٪ مرگ‌ها سیروز کبدی است.

پس از مصرف، اتانول به صورت تغییر نیافته از معده و روده کوچک جذب می‌شود. سپس به نسبت مستقیم با میزان آن در خون به همه بافت‌ها و مایعات بدن گسترش می‌یابد کمتر از ۱۰٪ آن بدون تغییر از طریق ادرار، عرق و تنفس دفع می‌شود. میزان الکل موجود در هوای بازدمی با سطح الکل خون در ارتباط است و اساس آزمایش تنفسی در مراکز قانونی را تشکیل می‌دهد. غلظت الکل در حد  $80\text{mg/dL}$  تعریف قانونی مستی هنگام رانندگی در اغلب ایالات است. به‌طور متوسط این غلظت با مصرف ۸ بطری آبجو (۶ تا ۱۶ گرم الکل در هر بطری)، ۱۲



شکل ۱۰-۸ متابولیسم اتانول. اکسیداسیون اتانول به استالدهید از سه راه صورت می‌گیرد و اسید استیک تولید می‌شود. توجه کنید که اکسیداسیون توسط الکل دهیدروژناز (ADH) در سیتوزول انجام می‌شود؛ دستگاه سیتوکروم P-450 و ایزوفورم CYP2E1 در ER (میکروزوم) واقع شده‌اند و کاتالاز در پراکسی‌زوم قرار گرفته است. اکسیداسیون استالدهید توسط آلدهید دهیدروژناز (ALDH) در میتوکندری رخ می‌دهد.

سبب ایجاد تغییرات برگشت‌پذیری در کبد و روده نیز می‌شود. حتی با دریافت متوسط الکل، قطرک‌های متعدد چربی در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی تجمع خواهند (تغییر چربی با استاتوز کبدی). تغییرات معده به صورت گاستریت حاد و زخم‌شدگی است. در دستگاه عصبی مرکزی، الکل یک ماده سرکوب‌کننده است و ابتدا در ساختارهای زیرقشری تنظیم‌کننده فعالیت قشر مغز اثر خواهد نمود. به دنبال آن، تحریک و بی‌نظمی در رفتار قشری، حرکتی و ذهنی رخ خواهد داد. در سطوح بالاتر، نورون‌های قشری و سپس مراکز نخاعی پایین‌تر، سرکوب می‌شوند. مراکز تنظیم تنفسی نیز در این میان جای دارند. وقفه تنفسی نیز ممکن است رخ دهد.

**الکلیسم مزمن** مسئول تغییرات ریخت‌شناسی است که ابتدا در کبد و معده رخ می‌دهد، اما این تغییرات در همه اعضا و بافت‌ها قابل رخ دادن است. الکی‌های مزمن مرگ‌ومیر قابل توجه و طول عمر کوتاهی دارند که به علت آسیب کبد، دستگاه گوارش، دستگاه اعصاب مرکزی دستگاه قلبی عروقی و لوزالمعده است.

متفاوت است. حدود ۵۰٪ آسیایی‌ها نوع ناقصی از استالدهید دهیدروژناز را بیان می‌کنند. این افراد پس از مصرف الکل دچار گرگرفتگی، تکیکاردی و افزایش تهویه تنفسی ناشی از تجمع استالدهید می‌شوند.

- تولید ROS متابولیسم اتانول در کبد توسط CYP2E1، اکسیژن واکنش‌دهنده ایجاد می‌کند و سبب پراکسیداسیون چربی در غشاهای سلولی می‌شود. به هر حال مکانیسم دقیق مسئول آسیب سلولی به علت مصرف الکل هنوز کاملاً مشخص نشده است.

- رهاسازی اندوتوکسین الکل سبب افزایش رهاسازی اندوتوکسین (لیپوپلی‌ساکارید) باکتری‌های گرم منفی محیط روده می‌شود. اندوتوکسین سبب آزادسازی عامل نکروز تومور (TNF) و سایر سیتوکین‌های ماکروفاژهای در گردش و سلول‌های کوپفر کبدی شده و منجر به آسیب سلولی می‌گردد.

الکلیسم حاد اثرات اصلی خود را بر CNS اعمال می‌کند، اما

## خلاصه

### الکل - متابولیسم و اثرات بر سلامتی

- مصرف حاد الکل سبب خواب‌آلودگی در سطوح تقریبی  $200 \text{ mg/dL}$  می‌شود. بهت‌زدگی و کوما در سطوح بالاتر رخ می‌دهد.
- الکل در کبد توسط الکل دهیدروژناز سیتوکروم P-450 به استالئید اکسیده می‌شود. کاتالاز نیز با اهمیت کمتر در این واکنش حائز نقش است. استالئید در میتوکندری به استات تبدیل شده و وارد زنجیره تنفسی می‌شود.
- اکسیداسیون الکل توسط دهیدروژناز منابع NAD را تخلیه می‌کند و منجر به تجمع چربی در کبد و اسیدوز متابولیک می‌شود.
- اثر اصلی مصرف مزمن الکل، کبد چرب، هپاتیت الکلی و سیروز است که سبب افزایش فشارخون باب و افزایش خطر کارسینوم سلول کبدی می‌شود.
- مصرف مزمن الکل سبب خونریزی معده و زخم معده، نوروپاتی محیطی به علت کمبود تیامین، کاردیومیوپاتی الکلی و افزایش خطر پانکراتیت حاد و مزمن می‌شود.
- مصرف مزمن الکل عامل خطر اصلی سرطان حفره دهان، حلق، حنجره و مری است. خطر سرطان با مصرف تنباکو به صورت کشیدنی یا غیرکشیدنی افزایش می‌یابد.

### آسیب به دنبال استفاده از داروهای درمانی و سوءاستفاده دارویی

#### آسیب داروهای درمانی: واکنش‌های دارویی ناخواسته

واکنش‌های دارویی ناخواسته (ADRs) به اثرات نامطلوب داروهایی که در زمینه‌های درمانی متعارف مصرف می‌شوند، اطلاق می‌گردد. این واکنش‌ها در کار پزشکی فوق‌العاده شایعند و تصور می‌شود که ۷ تا ۸ درصد بیماران بستری‌شده در بیمارستان را درگیر می‌کنند. قریب به ۱۰٪ موارد این واکنش‌ها، کشنده هستند. در جدول ۵-۸ یافته‌های پاتولوژیک شایع در واکنش‌های دارویی ناخواسته و داروهایی که با بیشترین فراوانی در این امر دخالت دارند، نام برده شده‌اند. همان‌گونه که در این جدول مشاهده می‌شود، بسیاری از داروهای دخیل در واکنش‌های ADR، نظیر داروهای ضدنئوپلاسم، بسیار قوی هستند، و خطر محاسبه شده

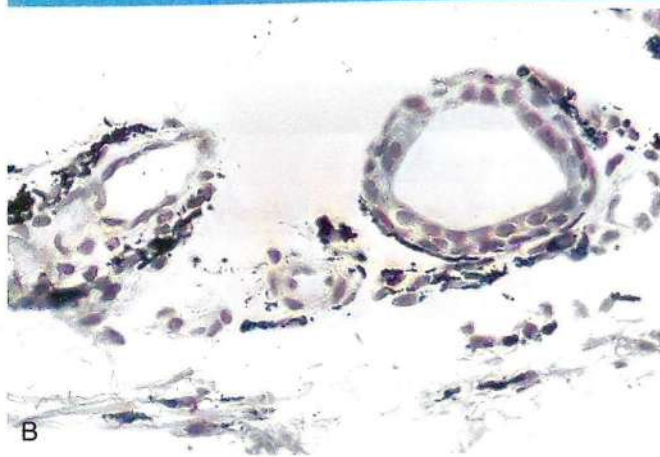
- کبد مهم‌ترین محل آسیب مزمن است. علاوه بر تغییر چربی که در بالا ذکر شد، الکلیسم مزمن سبب هپاتیت الکلی و سیروز می‌گردد (که در فصل ۱۶ شرح داده شد)، سیروز با افزایش فشارخون باب و افزایش خطر کارسینوم سلول کبدی مرتبط می‌باشد.
- در دستگاه گوارش، الکلیسم مزمن سبب خونریزی شدید معده، زخم معده یا واریس‌های مری (در ارتباط با سیروز) می‌شود که ممکن است به مرگ منتهی شوند.
- کمبود تیامین در بیماران الکلی مزمن شایع است؛ ضایعه اصلی که به علت این کمبود رخ می‌دهد، نوروپاتی محیطی و سندرم ورنیکه کورساکف است (جدول ۹-۸ و فصل ۲۳ را ببینید). آنروپی مخ، اضمحلال مخچه و نوروپاتی عصب بینایی نیز ممکن است رخ دهد.
- اثرات قلبی عروقی. الکل اثرات سویی بر دستگاه قلبی عروقی نیز دارد. آسیب به میوکارد ممکن است به میوپاتی احتقانی اتساعی (کاردیومیوپاتی الکلی) منجر شود که در فصل ۱۱ مورد بحث قرار خواهد گرفت. مقادیر متوسط الکل (یک جرعه در روز) به افزایش سطوح سرمی لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL) و مهار تجمع پلاکته منجر می‌شود که در مقابل بیماری‌های عروق کرونری قلب اثر محافظتی دارد. با این حال، مصرف مقادیر بالای الکل با آسیب کبد، موجب کاهش سطوح HDL شده و احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونری را بالا می‌برد. الکلیسم مزمن با افزایش خطر پرفشاری خون نیز در ارتباط است.
- پانکراتیت افزایش مصرف الکل خطر پانکراتیت حاد و مزمن را بالا می‌برد (فصل ۱۶).
- اثرات بر روی جنین مصرف الکل در هنگام بارداری که حتی در مقادیر کم هم گزارش شده است - سبب سندرم جنین الکلی می‌شود. این سندرم با میکروسفالی، عقب‌ماندگی رشد و اختلالات صورت در نوزادان و کاهش قوای ذهنی در کودکان بزرگتر مشخص می‌شود. تعیین مقدار الکلی که سبب سندرم جنین الکلی می‌شود، مشکل است اما مصرف در سه ماهه اول بارداری بسیار زیانبار است.
- سرطان‌زایی مصرف مزمن الکل با افزایش بروز سرطان در حفره دهان، مری، کبد و احتمالاً سینه در زنان همراه است. مکانیسم اثرات سرطان‌زایی آن هنوز با قطعیت مشخص نشده است.
- سوءتغذیه اتانول منبع بزرگی از انرژی است ولی عموماً به هزینه مصرف غذا استفاده می‌شود (کالری‌های خالی)؛ بنابراین الکلیسم مزمن سب سوءتغذیه و کمبود به ویژه در مورد ویتامین B می‌گردد.

یائسگی (مثل گرگرفتگی) مورد استفاده قرار می‌گرفت، در حال حاضر به‌طور گسترده‌ای، با یا بدون پروژستین‌های افزوده، جهت پیشگیری از بروز پوکی استخوان<sup>۱</sup> یا آهسته کردن پیشروی آن (فصل ۲۱)، و کاهش احتمال بروز "حملات قلبی" در زنان یائسه به کار می‌رود. با این حال، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده<sup>۲</sup> بعدی به نتایج درهم‌آمیخته‌ای رسیده‌اند. بر اساس این کارآزمایی‌ها، با این که MHT منجر به کاهش تعداد شکستگی‌ها در خانم‌های در حال درمان شده است، اما همچنین بعد از ۵ سال درمان MHT ترکیبی، افزایش خطر سرطان پستان (فصل ۱۹)، سکنه مغزی، و ترومبوآمبولی وریدی گزارش شد و هیچ گونه تأثیری بر بروز بیماری‌های کرونری قلب نداشت. اما در طول سال‌های گذشته، ارزیابی مجددی از خطرات و مزایای MHT انجام شد. این بررسی‌های جدیدتر نشان داده‌اند که اثرات MHT بستگی به نوع رژیم هورمون درمانی مورد استفاده (ترکیب استروژن - پروژسترون در مقایسه با استروژن به تنهایی)، سن و وضعیت عوامل خطر فرد در هنگام شروع درمان، طول دوره درمان، و احتمالاً دوز هورمون، فرمولاسیون و روش تجویز دارد. در حال حاضر مزایا و معایب را می‌توان به صورت زیر خلاصه کرد:

- ترکیب استروژن - پروژسترون منجر به افزایش خطر سرطان پستان بعد از میانهٔ زمان ۵ تا ۶ سال می‌شود. بر عکس، تجویز استروژن به تنهایی در زنان که هستیکتومی شده‌اند منجر به کاهش مرزی خطر ابتلا به سرطان پستان شده است.

- ممکن است که MHT اثر حفاظتی در مقابل ایجاد آترواسکلروز و بیماری کرونری در زنان با سن کمتر از ۶۰ سال داشته باشد، اما در زنانی که در سن بالاتر درمان را شروع کرده‌اند این اثر حفاظتی دیده نمی‌شود. این اطلاعات از این نظریه حمایت می‌کند که ممکن است روزنهٔ امید درمانی حیاتی‌ای در زمینهٔ اثرات MHT بر سیستم قلبی عروقی وجود داشته باشد. اثرات حفاظتی در زنان جوان‌تر تا حدودی بستگی به پاسخ گیرنده‌های استروژن در اندوتلیوم سالم عروقی دارد. با این حال نباید از MHT برای پیشگیری از بیماری قلبی عروقی و سایر بیماری‌های مزمن استفاده کرد.

- MHT منجر به افزایش خطر سکنه مغزی و ترومبوآمبولی وریدی (VTE) شامل ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی می‌شود. افزایش VTE بیشتر در دو سال اول درمان و



شکل ۱۱-۸ واکنش سوء به مینوسیکلین که مشتق بلند اثر تراسیکلین است. (A) پیگمانتاسیون آبی - خاکستری گسترده روی ساعد به دنبال مصرف مینوسیکلین ایجاد شده است. (B) رسوب متابولیت‌های دارو / آهن / پیگمان ملانین در درم.

آنها احتمالاً در دوزاژی نزدیک به دوزاژ با حداکثر اثرات درمانی ایجاد می‌شود. داروهای رایج مورد استفاده از جمله تراسیکلین‌های طولانی‌اثر که به منظور درمان بیماری‌هایی از جمله آکنه به کار می‌روند، سبب واکنش‌های موضعی یا عمومی می‌شوند (شکل ۱۱-۸). از آنجا که این قبیل داروها استفاده وسیعی دارند، استروژن‌ها و داروهای ضد بارداری خوراکی (OCs) در مبحث بعدی با جزئیات مورد بحث قرار خواهند گرفت. به علاوه، استامینوفن و آسپرین نیز که از جمله داروهای بدون نیاز به نسخه هستند و علل مهم افزایش بیش از حد تصادفی یا عمدی محسوب می‌شوند نیز توضیح داده شده‌اند.

### استروژن‌های برون زار و داروهای خوراکی ضد بارداری درمان هورمونی یائسگی (MHT)

شایع‌ترین نوع MHT (که قبلاً درمان جایگزینی هورمونی یا HRT نامیده می‌شد) تجویز استروژن به همراه پروژسترون است. به علت خطر سرطان رحم، درمان با استروژن به تنهایی،

1- osteoporosis

## جدول ۸-۵ برخی واکنش‌های نامطلوب شایع دارویی و عوامل آنها

واکنش	عوامل اصلی آسیب‌رسان
<b>دیسکرازی‌های خونی*</b>	
گرانولوسیتوپنی، کم‌خونی آپلاستیک، پان‌سیتوپنی	عوامل ضد نئوپلاستیک، سرکوبگرهای ایمنی، و کلرامفنیکل
کم‌خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی	پنی‌سیلین، متیل دوبا، کینیدین
<b>جلدی</b>	
کهیر، ماکول، پاپول، وزیکول، پتشی، درماتیت پوسته‌ریز، بثورات دارویی	عوامل ضد نئوپلاستیک، سولفونامیدها، هیدانتوئین‌ها، برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها، بسیاری از داروهای دیگر
<b>قلبی</b>	
آریتمی‌ها	تئوفیلین، هیدانتوئین‌ها
کاردیومیوپاتی	دوکسوروبیسین، دونوروبیسین
<b>کلیوی</b>	
گلوMERولونفریت	پنی‌سیلامین
نکروز حاد لوله‌ای	آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سیکلوسپورین، آمفوتریسین B
بیماری لوله‌ای - بینابینی همراه با نکروز پایلر	فناستین، سالیسیلات‌ها
<b>ویوی</b>	
آسم	سالیسیلات‌ها
پنومونیت حاد	نیتروفرانتوئین
فیروز بینابینی	بوسولفان، نیتروفرانتوئین، بلثوما‌سین
<b>کبدی</b>	
تغییر چربی	تتراسیکلین
آسیب منتشر سلول کبدی	هالوتان، ایزونیازید، استامینوفن
کلستاز	کلرپرومازین، استروژن‌ها، عوامل ضدبارداری
<b>عمومی</b>	
آنافیلاکسی	پنی‌سیلین
سندرم لوپوس اریتماتو (لوپوس ناشی از دارو)	هیدرالازین، پروکائینامید
<b>دستگاه عصبی مرکزی</b>	
وزوز گوش و گیجی	سالیسیلات‌ها
واکنش‌های دیستونیک حاد و سندرم پارکینسونی	داروهای ضد سایکوز فنوتیازینی
سرکوب تنفسی	آرام‌بخش‌ها
* در حدود نیمی از مرگ‌ها وابسته به داروها اتفاق می‌افتد.	

بدین صورت است که این داروها نقشی در درمان علائم یائسگی در اوایل یائسگی دارند اما نباید برای پیش‌گیری از بیماری‌های مزمن از آنها استفاده کرد.

## داروهای فوراًکی ضدبارداری

هرچند دهه‌ها است که OC‌ها مصرف می‌شوند، همچنان درباره بی‌خطر بودن و اثرات ناخواسته آنها با یکدیگر اختلاف نظر وجود دارد. این داروها تقریباً همیشه حاوی یک استرادیول صناعی و

در زنانی که عوامل خطر دیگری مانند بی‌حرکتی و وضعیت انعقادپذیری (ناشی از جهش‌های پروترومبین یا فاکتور V لیدن (فصل ۴)) دارند دیده می‌شود. این که آیا خطر VTE و سکته مغزی با تجویز پوستی کمتر از مصرف خوراکی استروژن است یا نه نیاز به بررسی بیشتر دارد.

همانطور که از این مباحث برداشت می‌شود، ارزیابی خطرات و فواید استفاده از MHT در زنان پیچیده است. برداشت کنونی

مقادیر متغیری از یک پروژستین (OCهای مرکب) می‌باشند، اما تعداد کمی از فرآورده‌های دارویی تنها حاوی پروژستین‌ها هستند. در حال حاضر، OCهای تجویز شده نسبت به اشکال دارویی قبلی حاوی مقادیر کمتری از استروژن‌ها (کمتر از  $50\mu\text{g}$  در روز) بوده و آشکارا با اثرات جانبی کمتری مرتبط می‌باشند. از این‌رو، نتایج بررسی‌های همه‌گیرشناسی را باید در زمینه مقدار دارو تفسیر کرد. به هر حال، شواهد معقولی جهت تأیید نتیجه‌گیری‌های زیر وجود دارند:

- کارسینوم پستان: عقیده غالب آن است که هنگامی که OCها سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان نمی‌شوند.
- سرطان آندومتر و سرطان تخمدان: OCها اثر محافظتی در برابر این دو سرطان دارند.
- سرطان گردن رحم: در زنان آلوده به پاپیلوما ویروس، OCها خطر ابتلا به این سرطان را افزایش می‌دهند.
- ترومبوآمبولی: اکثر مطالعات نشان می‌دهند که OCها، از جمله اشکال جدیدتر با دوز پایین (حاوی کمتر از  $50\mu\text{g}$  استروژن)، به وضوح با ۳ تا ۶ برابر افزایش خطر بروز ترومبوز وریدی و ترومبوآمبولی ریوی همراهند، که به دلیل افزایش سنتز کبدی عوامل انعقادی رخ می‌دهد. در مورد OCهای جدیدتر "نسل سوم" که حاوی پروژستین‌های صناعی هستند، مخصوصاً در زنانی که حامل جهش عامل V لیدن می‌باشند، ممکن است این خطر باز هم بیشتر باشد. به هر حال، با توجه به این عوارض، خطر ترومبوآمبولی مرتبط با استفاده از OC، ۲ تا ۶ برابر کمتر از ترومبوآمبولی مرتبط با حاملگی است.
- بیماری قلبی - عروقی: شک و تردید قابل‌ملاحظه‌ای درباره خطر بروز انفارکتوس میوکارد و آترواسکلروز در مصرف‌کنندگان OCها وجود دارد. به نظر می‌رسد که OCها در زنان زیر ۳۰ سال یا زنان مسن‌تری که سیگاری نیستند، خطر بیماری کرونری قلب را افزایش نمی‌دهند، اما این خطر در زنان سیگاری ۳۵ سال به بالا، دوبرابر است.
- آدنوم کبدی: ارتباط کاملاً مشخصی بین استفاده از OCها و این تومور خوش‌خیم به ویژه در زنان مسن‌تر که مدت‌های طولانی از OCها استفاده کرده‌اند وجود دارد.

بدیهی است که، نظرات موافق و مخالف با مصرف OC را باید در زمینه قابلیت وسیع به کارگیری و پذیرش گسترده آنها به عنوان شکلی از پیشگیری بارداری که فرد را از آبستنی‌های ناخواسته و خطرات ملازم با آنها مصون نگاه می‌دارد، مورد بررسی قرار داد.

### استامینوفن

در دوزهای درمانی، استامینوفن داروی مسکن و تب‌بری است که بدون نیاز به نسخه خریداری شده و در کبد به گلوکورونید یا سولفات، کونژوگه می‌شود. حدود ۵٪ یا کمتر توسط P-450 NAPQI (N-استیل -P- بنزوکوینومین) متابولیزه می‌شود با این حال در صورت مصرف دوزهای بسیار بالا، NAPQI تجمع یافته و به نکرور کبدی نواحی مرکز لوبی لوب‌های کبد می‌انجامد. مکانیسم آسیب توسط NAPQI شامل (۱) اتصال کووالانس به پروتئین‌های کبدی و (۲) تخلیه گلوپاتین می‌باشد (GSH). تخلیه GSH سلول‌های کبدی را مستعد مرگ توسط اکسیژن واکنش‌دهنده می‌سازد. فاصله دوز معمول درمانی ( $0.5\text{mg}$ ) و دوز سمی ( $15-25\text{mg}$ ) وسیع است و به‌طور کلی استامینوفن داروی ایمنی محسوب می‌شود. با این حال مصرف بیش از اندازه در کودکان و اقدام به خودکشی با استفاده از استامینوفن به خصوص در انگلستان غیرشایع نیستند. مسمومیت با تهوع، استفراغ، اسهال و گاهی شوک و پس از چند روز، زردی آغاز می‌شود. افزایش دوز استامینوفن در مراحل ابتدایی با تجویز N-استیل سیستئین صورت می‌گیرد که GSH را ذخیره می‌کند. افزایش دوز جذب سبب نارسایی کبد می‌شود. نکرور مرکز لوبولی به کل لوبول منتقل شده و برای ادامه حیات، پیوند کبد الزامی است. در برخی بیماران آسیب کلیوی همزمان نیز دیده می‌شود.

### آسپرین (اسید استیل سالیسیلیک)

مصرف بیش از حد ممکن است ناشی از بلع اتفاقی توسط کودکان کم سن و سال یا در بزرگسالان، به علت اقدام به خودکشی باشد. پیامدهای نامطلوب، عمدتاً متابولیک همراه با تعداد کمی تغییرات ریخت‌شناختی می‌باشند. نخست آلکالوز تنفسی پدیدار شده و به دنبال آن اسیدوز متابولیک رخ می‌دهد که اغلب کشنده است. بلع مقادیر اندک تا حد  $2-4\text{mg}$  توسط کودکان یا  $30-100\text{mg}$  توسط بزرگسالان ممکن است کشنده باشد، اما زنده ماندن پس از بلع مقادیر پنج برابر بیشتر نیز گزارش شده است.

مسمومیت مزمن با آسپرین (سالیسیلیسم) ممکن است در اشخاصی که روزانه  $3\text{mg}$  یا بیشتر مصرف می‌کنند پدیدار شود، (معادل مقداری که برای درمان بیماری‌های التهابی مزمن لازم است). سالیسیلیسم مزمن با سردرد، گیجی، وزوز گوش (تینیتوس)، اشکال شنوایی، اغتشاش ذهنی، خواب‌آلودگی، تهوع، استفراغ و اسهال تظاهر می‌کند. تغییرات دستگاه عصبی مرکزی ممکن است به تشنج و اغما پیشروی نمایند. پیامدهای

جدول ۸-۶ داروهای شایع در سوءاستفاده دارویی

نمونه	هدف مولکولی	رده دارویی
هروئین، هیدرومورفون (Dilaudid) اکسی‌کدون متادون (Dolophine)	گیرنده مخدر Mu (آگونیست)	خواب‌آورهای مخدر
باربیتورات‌ها اتانول متاکوالن ("Quaalude") گلو‌تیمید (Doriden) اتکلرونیول (Placidyl)	گیرنده GABA A (آگونیست)	آرام‌بخش‌ها - خواب‌آورها
کوکائین آمفتامین ۳ و ۴-متیل‌دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین (MDMA - اکستازی)	ناقل دوپامین (آنتاگونیست) گیرنده‌های سروتونین (سمیت)	محرک‌های روان‌تنی
فن‌سیکلیدن (PCP، گرد فرشته) کتامین	گیرنده کانال گلو‌تامات NMDA (آنتاگونیست)	داروهای شبه فن‌سیکلیدین
ماری‌جوانا خشیش	گیرنده‌های کانابینوئید CBI (آگونیست)	کانابینوئیدها
فرآورده‌های تنباکو لیسرژیک اسید دی‌اتیل‌امید (LSD) مسکالین پسیلوسیبین	گیرنده نیکوتین استیل‌کولین (آگونیست) گیرنده‌های 5-HT <sub>2</sub> سروتونین (آگونیست)	نیکوتین توهم‌زاها

می‌شود. اعتیاد دارویی و استفاده بیش از حد، از معضلات جدی به خطر اندازه سلامت است. داروهای معمول مورد سوءاستفاده در جدول ۸-۶ فهرست شده‌اند. در اینجا به شرح در مورد کوکائین، هروئین و ماری‌جوانا و به‌طور مختصر سایر داروها می‌پردازیم.

### کوکائین

در سال ۲۰۱۴، سازمان ملی ارزیابی استفاده از داروها و سلامتی تخمین زد که ۱/۵ میلیون استفاده‌کننده از کوکائین در ایالات متحده وجود دارد که حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ آنها از "کراک"<sup>۱</sup> کوکائین استفاده می‌کنند. بیشترین سوءاستفاده در بالغین ۱۸ تا ۲۵ سال است، که گزارش می‌شود ۱/۴٪ آنها در یک ماه گذشته از کوکائین استفاده کرده‌اند. کوکائین، آلکالوئیدی استخراج شده از برگ‌های گیاه کوکا<sup>۲</sup>، معمولاً به شکل یک گرد محلول در آب (یعنی هیدروکلرید کوکائین) تهیه می‌شود، اما هنگامی که در کوچه و خیابان فروخته می‌شود، به وفور با پودر طلق، لاکتوز، یا

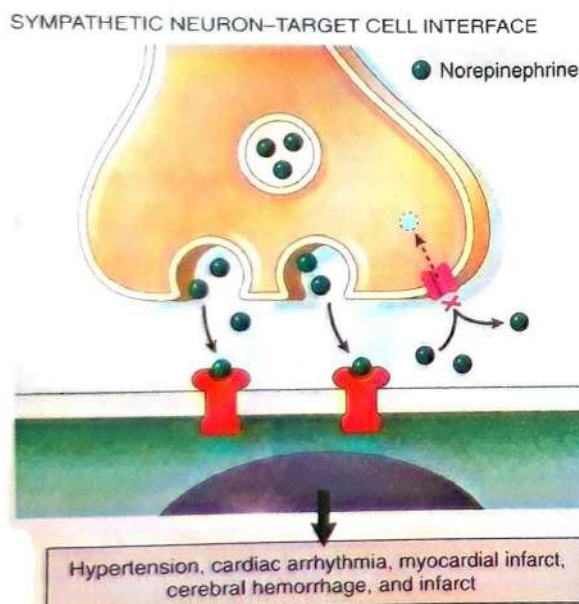
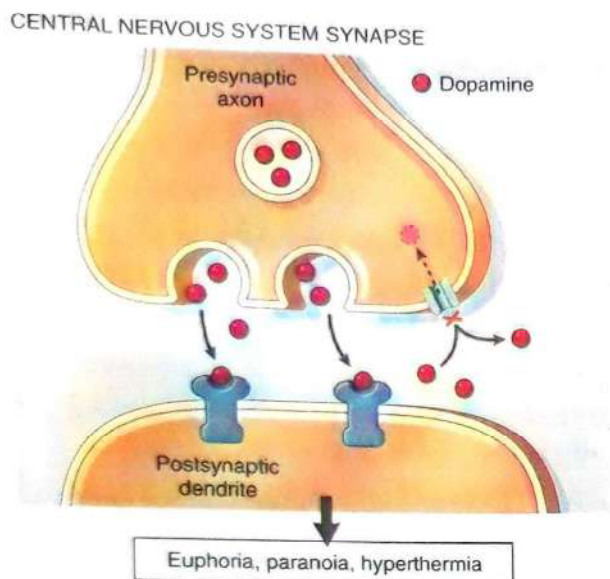
ریخت‌شناختی سالیسیلیسم مزمن متغیرند. در بیشتر موارد یک گاستریت حاد فرساینده<sup>۱</sup> (فصل ۱۵) وجود دارد، که ممکن است خونریزی گوارشی نهفته یا آشکار ایجاد کرده و به زخم‌شدن معده منجر گردد. گرایش به خونریزی ممکن است همزمان با مسمومیت مزمن پدیدار شود، چرا که آسپرین سیکلواکسیژناز پلاکتی را به طور غیرقابل برگشت استیله کرده و توانایی ساختن ترومبوکسان A<sub>2</sub> (یک فعال‌کننده تجمع پلاکتی) را مختل می‌کند. خونریزی به صورت پتشی ممکن است در پوست و احشاء درونی پدیدار شده و خونریزی از زخم‌های معده ممکن است مفرط باشد.

مخلوط‌های تجارتي ضد درد متشکل از آسپرین و فناسیتین<sup>۲</sup> یا متابولیت فعال آن، استامینوفن، اگر طی یک دوره زمانی چند ساله مصرف شوند، باعث نفریت توبولواینترسیشیل همراه با نکروز پاییلر کلیه می‌شوند، که به نفروپاتی ناشی از داروهای ضد درد<sup>۳</sup> موسوم است (فصل ۱۳).

### آسیب عوامل سمی غیردرمانی (سوءاستفاده دارویی)

سوءاستفاده دارویی عموماً به استفاده از ترکیبات تغییردهنده ذهن که فراتر از حد طبیعی درمانی یا اجتماعی است، گفته

- 1- erosive
- 2- phenacetin
- 3- analgesic nephropathy
- 4- crack
- 5- coca



شکل ۸-۱۲ اثر کوکائین بر انتقال عصبی. این ماده مخدر برداشت مجدد انتقال‌دهنده‌های عصبی دوپامین و نوراپی‌نفرین در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی را مهار می‌کند.

به انفارکتوس میوکارد منجر شود آماده می‌سازد. کوکائین، علاوه بر اثرات مخربش بر اکسیژن رسانی به میوکارد، همچنین می‌تواند از طریق افزایش فعالیت سمپاتیک و نیز از طریق ایجاد از هم گسیختگی در انتقال طبیعی یون‌ها ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) در میوکارد، باعث بروز آریتمی‌های

سایر موادی که ظاهرشان شبیه کوکائین است رقیق می‌شود. تبلور آلکالوئید خالص از هیدروکلرید کوکائین تکه‌های درشت کراک را ایجاد می‌نماید (که به علت صدای ترک خوردگی یا ترکیدنی که هنگام گرم کردن آن ایجاد می‌شود چنین نامیده می‌شود). اثرات فارماکولوژیک کوکائین و کراک یکسانند، اما کراک بسیار قویتر است. می‌توان آنها را از راه بینی بالا کشید، پس از مخلوط کردن با توتون کشید، بلعید، یا به صورت زیرپوستی یا درون سیاهرگی تزریق نمود.

کوکائین یک سرخوشی<sup>۱</sup> شدید ایجاد می‌نماید و محرک است، که این امر آن را به یکی از اعتیادآورترین مواد مخدر تبدیل می‌سازد. حیوانات آزمایشگاهی برای به دست آوردن این ماده مخدر، اهرمی را بیش از ۱۰۰۰ بار فشار خواهند داد و برای به دست آوردن دارو از خوردن و آشامیدن صرف‌نظر خواهند کرد. در مصرف کنندگان کوکائین، هرچند وابستگی جسمی رخ نمی‌دهد، اما علائم روانی ترک شدید است. میل شدید، به خصوص در چند ماه اول بعد از ترک حاد است و می‌تواند تا سال‌ها رخ دهد. استعمال حاد مقادیر بالای کوکائین سبب تشنج، آریتمی‌های قلبی و ایست تنفسی می‌شود. موارد زیر از مهم‌ترین تظاهرات مسمومیت با کوکائین هستند.

- اثرات قلبی - عروقی. وخیم‌ترین اثرات جانبی جسمی مصرف کوکائین به اثرات حاد آن بر دستگاه قلبی - عروقی مربوط است که به صورت یک عامل مقلد سمپاتیک بر این دستگاه اثر می‌کند (شکل ۸-۱۲). کوکائین به صورت یک عامل سمپاتومیمتیک، هم در دستگاه عصبی مرکزی (که در آنجا، برداشت مجدد دوپامین رامسدود می‌نماید) و هم در پایانه‌های عصبی آدرنژیک (که در آنجا هم برداشت مجدد اپی‌نفرین و هم برداشت مجدد نوراپی‌نفرین را رامسدود می‌کند، در حالی که رهاسازی پیش‌سیناپسی نوراپی‌نفرین را تحریک می‌نماید) عمل می‌کند. اثر خالص عبارت است از انباشت این دو نوروترانسمیتر در سیناپس‌ها، که این امر به تحریک بیش از حد، که به صورت تاکی‌کاردی و افزایش فشار خون و تنگی عروق محیطی تظاهر می‌کند، منجر می‌شود. کوکائین باعث ایسکمی میوکارد هم می‌شود، که اساس آن چند عاملی است. کوکائین باعث تنگی سرخرگ کرونر شده، از طریق تسهیل تجمع پلاکتی تشکیل ترومبوز را تسریع می‌کند. گرفتگی رگ‌های کرونر که توسط کوکائین القاء می‌شود، با سیگار کشیدن افزایش می‌یابد. بدین ترتیب، از یک سو، کوکائین از طریق کنش مقلد سمپاتیک خود، نیاز میوکارد را به اکسیژن افزایش می‌دهد و از سوی دیگر، جریان خون کرونر را کاهش می‌دهد و بدین ترتیب صحنه را برای بروز ایسکمی میوکارد که ممکن است

1- euphoria

کشنده شود. این اثرات سمی لزوماً وابسته به مقدار نیستند، و یک رویداد کشنده ممکن است در کسی که برای اولین بار مصرف می‌کند، با مقداری که یک مقدار معمول تغییردهنده خلق است، رخ دهد. موارد زیر برخی از تظاهرات مسمویت حاد با کوکائین می‌باشند.

- اثرات مربوط به CNS. شایع‌ترین یافته در دستگاه عصبی مرکزی افزایش دمای بدن (که تصور می‌شود به علت اختلال در مسیرهای دوپامینرژیک کنترل‌کننده دمای بدن باشد) و تشنج است.
- اثر بر جنین. در زنان باردار، کوکائین سبب کاهش جریان خون جفت، هیپوکسی جنین و سقط خودبه‌خودی می‌شود. تکامل عصبی در جنین زنان باردار که به طور مزمن در معرض سوءمصرف دارویی هستند. دچار اختلال می‌شود.
- سوءمصرف مزمن از کوکائین. سوءمصرف مزمن سبب (۱) سوراخ شدگی دیواره بینی در معتادین تدریجی (۲) کاهش ظرفیت انتشار ریوی در معتادین تدریجی و (۳) ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی می‌شود.

### هروئین و سایر اپیوئیدها

هروئین یک ماده شبه افیونی<sup>۱</sup> اعتیادآور است که ارتباط نزدیکی با مورفین داشته و از گیاه خشخاش به دست می‌آید. اثرات هروئین زینبارتر از کوکائین است؛ با این حال تخمین زده می‌شود که تقریباً ۴ میلیون نفر در ایالات متحده حداقل یک بار هروئین را استفاده کرده‌اند، و در سال ۲۰۱۲ بالغ بر ۶۵۰,۰۰۰ نفر این دارو را در زمانی در طول سال استفاده کرده‌اند. این ماده در کوچه و خیابان به صورت رقیق شده با یک عامل [دیگر]، اغلب طلق یا کینین، فروخته می‌شود؛ بنابراین، حجم مقدار مصرف‌شده نه تنها متغیر است بلکه معمولاً برای خریدار نیز نامعلوم می‌باشد؛ این هروئین، همراه با هر گونه مواد آلوده‌کننده، معمولاً توسط خود فرد و به صورت داخل وریدی یا زیرپوستی تجویز می‌شود. اثرات آن متغیر بوده و شامل سرخوشی، توهم، خواب‌آلودگی و آرام‌بخشی<sup>۲</sup> می‌باشند. هروئین دامنه گسترده‌ای از اثرات نامطلوب جسمی دارد که به عوامل زیر مربوط می‌شوند: (۱) کشش فارماکولوژیک این عامل، (۲) واکنش‌هایی که نسبت به عوامل رقیق‌کننده یا آلوده‌کننده بروز می‌کنند، (۳) واکنش‌های افزایش حساسیت نسبت به دارو یا مواد تقلبی مخلوط شده با آن و (۴) بیماری‌هایی که فرد به عنوان بخشی از عوارض استفاده از سوزن به آنها مبتلا می‌شود. برخی از مهم‌ترین عوارض جانبی هروئین موارد زیر هستند:

- مرگ ناگهانی. که معمولاً مربوط به مصرف بیش از حد می‌باشد، خطری همیشگی است، چرا که خلوص دارو عموماً

نامعلوم بوده و ممکن است از ۲٪ تا ۹۰٪ متغیر باشد. میزان مرگ‌ومیر سالانه در مصرف‌کنندگان مزمن ایالات متحده بین ۱-۳٪ تخمین زده می‌شود. مرگ ناگهانی همچنین ممکن است در صورتی که تحمل به این دارو، که به مرور زمان ایجاد شده است، از دست برود (مثلاً در خلال یک دوره زندان) رخ دهد. مکانیسم‌های مرگ شامل سرکوب شدید تنفسی، آریتمی و ایست قلبی، و خیز شدید ریوی می‌باشند.

- بیماری ریوی. شامل خیز، آمبولی عفونی، آبسه ریه، عفونت‌های فرصت‌طلب، و گرانولوم‌های جسم خارجی ناشی از طلق و سایر مواد تقلبی مخلوط شده می‌باشند. هر چند گرانولوم‌ها عمدتاً در ریه رخ می‌دهند، اما گاهی در دستگاه تک هسته‌ای - بیگانه‌خوار، به ویژه در طحال، کبد و گره‌های لنفی که اندام‌های فوقانی را زهکشی می‌کنند، یافت می‌شوند. بررسی تحت نور قطبی شده، اغلب بلورهای به دام افتاده طلق را، که گاهی در درون سلول‌های غول آسای جسم خارجی محصور می‌باشند، بارزتر می‌سازد.

- عفونت. عوارض عفونی شایع هستند. چهار محلی که از همه بیشتر مبتلا می‌شوند عبارتند از پوست و بافت زیر پوستی، دریچه‌های قلب، کبد، و ریه‌ها. در یک بررسی انجام شده بر روی معتادین پذیرش شده در بیمارستان، بیش از ۱۰٪ از آنها آندوکاردیت داشتند، که اغلب شکل متمایزکننده‌ای که دریچه‌های طرف راست قلب، به ویژه دریچه سه‌لته، را درگیر می‌کند به خود می‌گیرد. اکثر موارد توسط استافیلوکوک طلایی ایجاد می‌شوند، اما قارچ‌ها و تعداد زیادی از سایر ارگانیزم‌ها نیز دخیل دانسته شده‌اند. هپاتیت ویروسی شایع‌ترین عفونت در میان معتادین بوده و از طریق استفاده لاقیدانه و شریکی از سوزنهای آلوده کسب می‌شود. در ایالات متحده این عمل همچنین به میران بسیار بالایی از بروز سندرم کمبود اکتسابی ایمنی (ایدز) در معتادین به مواد مخدر منجر شده است.

- ضایعات پوستی. احتمالاً فراوانترین علامت نمایانگر اعتیاد به هروئین می‌باشند. تغییرات حاد شامل آبسه‌ها، سلولیت، و زخم شدگی‌های ناشی از تزریقات زیرپوستی می‌باشند. تشکیل جوشگاه در محل تزریقات، هپریپگماتاسیون روی سیاهرگ‌هایی که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، و سیاهرگ‌های ترومبوز شده نشانه‌های معمولی تلقیح‌های مکرر داخل وریدی هستند.

- بیماری کلیوی. خطری نسبتاً شایع است. دو شکلی که با

1- opioid

2- sedation

بیشترین فراوانی دیده می‌شوند آمیلوئیدوز (عموماً ثانویه به عفونت‌های پوستی) و گلوکومرولواسکلروز کانونی می‌باشند، و هر دوی آنها باعث پروتئینوری شدید و سندرم نفروتیک می‌گردند.

در تعدادی از ایالات آمریکا، معرف تفریحی قاری جواناً قانونی اعلام شده است و به نظر می‌رسد که ایالات دیگری نیز از این قانون پیروی کنند؛ بنابراین، موقعیت آن به عنوان یک داروی غیر مجاز زیر سوال رفته است.

### ماری‌جوانا

ماری‌جوانا، یا "پات"<sup>۱</sup>، متداولترین داروی غیرقانونی است که مصرف می‌شود. آنچنان که در سال ۲۰۱۴ تخمین زده شد که ۲۲/۲ میلیون نفر (۷٪ از جمعیت) در یک ماه گذشته از ماری‌جوانا استفاده کرده‌اند. مصرف تفریحی ماری‌جوانا در چند ایالت در آمریکا قانونی اعلام شده است، و به نظر می‌رسد که ایالت‌های دیگری نیز تمایل به پیروی دارند؛ بنابراین وضعیت این ماده به عنوان یک داروی غیرقانونی زیر سوال رفته است. این ماده از برگ‌های گیاه *cannabis sativa* (شاهدانه)، که حاوی ماده روان‌گردان  $\Delta^9$ -تتراهیدروکانابینول (THC)<sup>۲</sup> می‌باشند، ساخته می‌شود. هنگامی که ماری‌جوانا تدخین می‌شود، حدوداً ۵ تا ۱۰ درصد از آن جذب می‌شود؛ علیرغم بررسی‌های متعدد، این سوال اصلی که آیا این ماده اثرات نامطلوب دیرپای جسمی و کارکردی دارد یا خیر، همچنان حل نشده باقی‌مانده است. برخی از اثرات نامطلوب روایت شده ممکن است واکنش‌هایی آلرژیک یا ایدیوسنکراتیک<sup>۳</sup> بوده یا اینکه ممکن است احتمالاً بیشتر مربوط به مواد آلوده‌کننده موجود در فرآورده‌های آن باشند تا به اثرات فارماکولوژیک ماری‌جوانا. از سوی دیگر، دو اثر سودمند THC عبارتند از توانایی آن در کاستن از فشار درون چشمی در گلوکوم و مقابله با تهوع صعب‌العلاج ثانویه به شیمی درمانی سرطان.

پیامدهای کارکردی و عضوی مصرف ماری‌جوانا در دستگاه عصبی مرکزی بیش از همه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بدیهی است که مصرف ماری‌جوانا، ادراک حسی را تحریف کرده و هماهنگی حرکتی را مختل می‌سازد، اما این اثرات حاد عموماً ظرف ۴ تا ۵ ساعت ناپدید می‌شوند. در صورت ادامه مصرف، این تغییرات ممکن است تا حد اختلال شناختی و روانی - حرکتی، از قبیل ناتوانی در تخمین وقت، سرعت و مسافت، پیشروی نمایند. در میان نوجوانان، این قبیل تغییرات اغلب به بروز سوانح رانندگی منجر می‌شوند. ماری‌جوانا ضربان قلب و گاهی

فشارخون را افزایش می‌دهد و سبب ایجاد آنژین در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری قلب می‌شود.

ریه‌ها از طریق تدخین مزمن ماری‌جوانا مبتلا می‌شوند؛ لارنژیت، فارنژیت، برونشیت، سرفه و گرفتگی صدا، و نشانه‌های شبیه آسم، به همراه انسداد خفیف اما قابل توجه راه‌های هوایی، همگی شرح داده شده‌اند. در مقایسه با یک سیگار حاوی توتون، کشیدن یک سیگار حاوی ماری‌جوانا، سه برابر افزایش در مقدار قطران استنشاق شده و احتباس یافته در ریه‌ها ایجاد می‌کند. احتمالاً بیشتر بودن حجم پک‌هایی که زده می‌شود، استنشاق عمیق‌تر، و نگاه داشتن نفس به مدت طولانی‌تر، مسئول بروز این افزایش می‌باشند.

### سایر داروهای غیرقانونی

تنوع داروهایی که به وسیله افراد طالب "تجربه‌های جدید" مورد استفاده قرار می‌گیرند، خارج از حد تصور است. دامنه این داروها از محرک‌ها، داروهای تضعیف و مسکن‌ها تا توهم‌زاها متغیر است. در این میان می‌توان به PCP [۱- (۱-فنیل سیکلوپنتیل)] یا فن‌سیکلیدین و کتامین (ماده ضد درد)، LSD (لیسرژیک اسید دی‌اتیل‌امید که مهم‌ترین ماده توهم‌زا است)، اکستازی (MDMA، ۳و۴-متیلن دی‌اکسی مت‌آمفتامین) و اکسی‌کدون (یک مخدر) اشاره کرد. از آنجا که این داروها بدون هرگونه قاعده خاصی مصرف می‌شوند و ترکیبات مورد استفاده آنها بسیار متغیر است، اطلاع زیادی از اثرات سوء درازمدت آنها وجود ندارد، در واقع LSD اثرات غیرقابل پیش‌بینی بر خلق، عاطفه و تفکر دارد که گاهی منجر به رفتار خطرناک و عجیب و غریب می‌شود. استفاده مزمن از اکستازی، سروتونین CNS را کاهش می‌دهد و باعث اختلال خواب، افسردگی، اضطراب و رفتار تهاجمی می‌شود.

### خلاصه

#### آسیب دارویی

- آسیب دارویی توسط داروهای دارای نقش درمانی (واکنش سوء دارویی) یا عوامل غیر دارویی (سوء مصرف دارویی) ایجاد می‌شود.
- عوامل ضدسرطانی، تتراسیکلین‌های بلندآثر و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، درمان جایگزینی هورمون (HRT) و ضدبارداری‌های خوراکی (OC)، استامینوفن و

1- pot

2-  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

3- idiosyncratic



شکل ۱۳-۸ (A) بریدگی پوست مجموعه: پل‌های بافت لیفی دیده می‌شوند. (B) له‌شدگی به علت آسیب غیر نافذ، پوست دست نخورده است اما خونریزی در عروق زیرجلدی دیده می‌شود و تغییر رنگ منتشر پدید آمده است.

### ضربه مکانیکی

نیروهای مکانیکی ممکن است به چندین طریق ایجاد آسیب نمایند. نوع آسیب بستگی دارد به شکل شیء، مقدار انرژی تخلیه‌شده در لحظه برخورد، و بافت‌ها یا اندام‌هایی که متحمل این برخورد می‌شوند. صدمات استخوان و سر منجر به آسیب منحصر به فردی شده و در جای دیگری مورد بحث قرار می‌گیرند (فصل ۲۳). همه بافت‌های نرم به گونه‌ای یکسان در برابر نیروهای مکانیکی واکنش نشان می‌دهند و الگوهای آسیب را می‌توان در پنج اصطلاح خلاصه کرد: ساییدگی، کوفتگی، پارگی، زخم برش یافته و زخم سوراخ شده (شکل ۱۳-۸).

### ریخت‌شناسی

ساییدگی<sup>۱</sup> زخمی است که در اثر خراشیدن یا مالش ایجاد شده و منجر به کنده‌شدن لایه سطحی می‌گردد. ساییدگی‌های پوستی ممکن است تنها لایه اپی‌درمی را بکنند. کوفتگی<sup>۲</sup> یا کبودشدگی، زخمی است که معمولاً توسط یک شیء کند ایجاد می‌شود و با آسیب به رگ‌های خونی و نشت خون به خارج از رگ‌ها و به درون بافت‌ها مشخص می‌شود. پارگی<sup>۳</sup> یک شکاف یا کشیدگی مخرب بافتی می‌باشد که از طریق اعمال نیرو توسط یک شیئی کند ایجاد می‌شود. برخلاف بریدگی، اکثر پارگی‌ها رگ‌های خونی پل‌زننده سالم و لبه‌هایی مضرس و نامنظم دارند. زخم برش‌یافته<sup>۴</sup> زخمی است که توسط یک وسیله تیز ایجاد

آسپیرین از شایع‌ترین داروهای مورد استفاده‌اند.

- HRT خطر سرطان تخمدان و پستان و ترومبو آمبولی را افزایش می‌دهد اما برای بیماری ایسکمیک قلبی نقش محافظت‌کننده ندارد. OC ها در برابر سرطان اندومتر و تخمدان نقش محافظت‌کننده دارند اما خطر ترمبوز آمبولی و آدنوم کبد را افزایش می‌دهند.
- مصرف مقدار زیاد استامینوفن سبب نکروز مرکز لبولی کبد می‌شود که به نارسایی کبد می‌انجامد. می‌توان از مسمومیت زودرس توسط عوامل که GSH را ذخیره می‌کنند، جلوگیری نمود. آسپیرین تولید ترومبوکسان A2 را مهار کرده و سبب زخم معده و خونریزی شود.
- شایع‌ترین داروهای مورد سوءاستفاده عبارتند از آرامبخش - خواب‌آورها (باربیتورات‌ها، اتانول)، محرک‌های سایکوموتور (کوکائین، آمفتامین، اکستازی)، خواب‌آورهای مخدر (هروئین، متادون، اکسی‌کدون)، توهم‌زاها (LSD، مسکالین) و کانابینوئیدها (ماری‌جوانا، حشیش).

### آسیب توسط عوامل فیزیکی

آسیب ایجادشده توسط عوامل فیزیکی به مقوله‌های زیر تقسیم بندی می‌شود: ضربه مکانیکی، آسیب حرارتی، آسیب الکتریکی، و آسیب ایجاد شده توسط پرتو یونیزه‌کننده. هریک از موارد به طور جداگانه شرح داده خواهند شد.

1- abrasion  
3- laceration

2- contusion  
4- incised wound

### سوختگی های حرارتی

در ایالات متحده، سوختگی ها سالانه باعث ۳۵۰۰ مورد مرگ در هر سال شده و منجر به بستری شدن بیش از ۱۰ برابر این تعداد در بیمارستان می شوند. بسیاری از قربانیان کودک هستند، که دچار سوختگی با مایعات داغ می شوند. خوشبختانه از سال های دهه ۱۹۷۰ تاکنون کاهش چشمگیری هم در میزان مرگ و میر و هم در طول مدت بستری شدن در بیمارستان دیده شده است. این پیش آگهی بهبود یافته ناشی از درک بهتر اثرات عمومی سوختگی وسیع و کشف راه های بهتر جهت پیشگیری از عفونت زخم و تسهیل التیام سطوح پوستی می باشد.

اهمیت بالینی سوختگی ها به عوامل مهم زیر بستگی دارد:

- عمق سوختگی
- درصد سطح درگیر بدن
- وجود احتمالی آسیب های داخلی در اثر استنشاق بخارات داغ و سمی
- سرعت و کارایی درمان، به ویژه برقراری تعادل مایعات و الکترولیت ها و پیشگیری یا مهار عفونت های زخم

یک سوختگی تمام ضخامت مستلزم تخریب کامل اپی درم و درم، همراه با از دست رفتن ضمام پوستی که می توانستند یا ختهایی برای بازسازی اپی تلیال فراهم سازند، می باشد. سوختگی های درجه سوم و درجه چهارم هر دو در این مقوله دارند. در سوختگی های جزئی از ضخامت، دست کم قسمت های عمیقتر ضمام درم مصون می مانند. سوختگی های جزئی از ضخامت شامل سوختگی های درجه اول (فقط درگیری اپی تلیال) و سوختگی های درجه دوم (هم اپی درم و هم درم سطحی) می باشند.

### ریخت شناسی

در ظاهر، سوختگی های تمام ضخامت، سفید رنگ یا سوخته، خشک و فاقد حس (به علت تخریب پایانه عصبی) می باشند، در حالی که سوختگی های جزئی، بر حسب عمق، صورتی رنگ یا خالدار همراه با تاول بوده و دردناک هستند. از نظر بافت شناختی، بافت مرده نشان دهنده نکروز انعقادی است؛ بافت زنده مجاور به سرعت انباشت سلول های التهابی و بروز اگرودای قابل ملاحظه پیدا می کند. علیرغم بهبود مداوم در درمان، هرگونه سوختگی که از ۵۰٪ سطح تام بدن تجاوز نماید، چه سطحی و چه عمقی،

می شود. رگ های خونی که از محل زخم عبور می کنند آسیب دیده اند. زخم سوراخ شده<sup>۱</sup> توسط یک وسیله باریک و دراز ایجاد شده و هنگامی که این وسیله بافت را سوراخ و در آن رخنه می کند نافذ<sup>۲</sup>، نامیده می شود، که می تواند در صورتی که بافت را طی کند، یک زخم خروجی نیز ایجاد کند. زخم گلوله شکل خاصی از زخم سوراخ شده است که ویژگی های متمایزکننده ای را (که برای آسیب شناسی پزشکی قانونی حائز اهمیت می باشند) از خود نشان می دهد. مثلاً، زخم ناشی از گلوله ای که از فاصله نزدیک شلیک شده است سوختگی های ناشی از باروت از خود به جا می گذارد، در حالی که گلوله شلیک شده از ۱ یا ۲ متر (۴ یا ۵ فوت) دورتر چنین نیست.

یکی از فراوان ترین علل آسیب مکانیکی تصادف وسایل نقلیه است؛ آسیب های متحمل شده نوعاً ناشی از موارد زیر می باشند (۱) برخورد راننده یا سرنشین به قسمتی از فضای داخلی وسیله نقلیه یا برخورد شیء که در هنگام تصادف وارد قسمت سرنشین می شود (از قبیل موتور)، به راننده یا سرنشین؛ (۲) پرت شدن راننده یا سرنشین به بیرون از وسیله نقلیه؛ یا (۳) به دام افتادن راننده یا سرنشین در یک وسیله نقلیه ای که در حال سوختن است. طرح آسیب مربوط می شود به اینکه آیا یکی از این سه مکانیسم یا همه آنها در کار می باشند یا خیر. مثلاً، در یک تصادف شاخ به شاخ، یکی از شکل های شایع آسیب متحمل توسط راننده ای که کمر بند ایمنی نبسته است عبارت است از ضربه به سر (برخورد با شیشه جلوی خودرو)، سینه (برخورد با میل فرمان)، و زانو ها (برخورد با داشبورد). تحت این شرایط، آسیب های شایع سینه عبارتند از شکستگی های جناغ و دنده ها، کوفتگی های قلبی، پارگی های آئورت، و (با شیوع کمتر) پارگی های طحال و کبد. بدین ترتیب، در مراقبت از قربانی یک تصادف رانندگی، لازم است به خاطر داشته باشیم که ساییدگی ها، کوفتگی ها، و پارگی های سطحی اغلب با زخم های داخلی مشابهی همراه می باشند. در واقع، در بسیاری از موارد شواهد بیرونی آسیب وخیم درونی اصلاً وجود ندارند.

### آسیب حرارتی

هم گرمای بیش از حد و هم سرمای بیش از حد از علل مهم آسیب می باشند. سوختگی ها بسیار شایع بوده و اول مورد بحث قرار می گیرند؛ به دنبال آن بحث مختصری درباره هیپوترمی و هیپوترمی ارائه می شود.

1- puncture wound

2- penetrating

وخیم و بالقوه کشنده است. در سوختگی‌هایی که بیش از ۲۰٪ سطح بدن را درگیر می‌کنند، جابه‌جایی سریع مایعات بدن به درون بخش‌های بینابینی، هم در محل سوختگی و هم به طور عمومی، وجود دارد که ممکن است به بروز شوک ناشی از کاهش حجم خون<sup>۱</sup> (فصل ۳) منجر شود. از آنجایی که پروتئین موجود در خون وارد بافت بینابینی شده و از دست می‌رود، خیز فراگیر، شامل خیز ریوی، ممکن است شدید شود.

یک مسئله مهم دیگر در بیمارانی که دچار سوختگی هستند، درجه آسیب به راه‌های هوایی وریه‌هاست. آسیب استنشاقی در افرادی که در ساختمان‌های در حال سوختن به دام می‌افتند، فراوان بوده و ممکن است از اثر مستقیم گرما بر دهان، بینی و راه‌های هوایی فوقانی یا از استنشاق هوای داغ یا گازهای موجود در دود ناشی شود. گازهای محلول در آب از قبیل کلر، اکسیدهای گوگرد، و آمونیاک ممکن است (به ویژه در راه‌های هوایی فوقانی) با آب واکنش دهند تا اسید یا قلیا ایجاد کرده، و تولید التهاب و تورم (که ممکن است به انسداد ناقص یا کامل راه هوایی منجر شود) نمایند. احتمال رسیدن گازهای محلول در چربی از قبیل اکسید نیترو و فرآورده‌های پلاستیک‌های در حال سوختن به راه‌های هوایی عمیقتر بیشتر است، که این امر ایجاد پنومونیت می‌کند. بر خلاف شوک، که ظرف چند ساعت پدیدار می‌شود، تظاهرات ریوی ممکن است به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت ظاهر نشوند.

یک مسئله مهم دیگر در بیمارانی که دچار سوختگی هستند، درجه آسیب به راه‌های هوایی وریه‌هاست. آسیب استنشاقی در افرادی که در ساختمان‌های در حال سوختن به دام می‌افتند، فراوان بوده و ممکن است از اثر مستقیم گرما بر دهان، بینی و راه‌های هوایی فوقانی یا از استنشاق هوای داغ یا گازهای موجود در دود ناشی شود. گازهای محلول در آب از قبیل کلر، اکسیدهای گوگرد، و آمونیاک ممکن است (به ویژه در راه‌های هوایی فوقانی) با آب واکنش دهند تا اسید یا قلیا ایجاد کرده، و تولید التهاب و تورم (که ممکن است به انسداد ناقص یا کامل راه هوایی منجر شود) نمایند. احتمال رسیدن گازهای محلول در چربی از قبیل اکسید نیترو و فرآورده‌های پلاستیک‌های در حال سوختن به راه‌های هوایی عمیقتر بیشتر است، که این امر ایجاد پنومونیت می‌کند. بر خلاف شوک، که ظرف چند ساعت پدیدار می‌شود، تظاهرات ریوی ممکن است به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت ظاهر نشوند.

نارسایی دستگاه‌های عضوی که در اثر سپسیس ناشی از سوختگی ایجاد می‌شود، همچنان علت عمده مرگ در بیماران دچار سوختگی است. محل سوختگی برای رشد میکروارگانیسم‌ها دلخواه است؛ سرم و خرده‌ریزه، مواد مغذی را فراهم می‌سازند، و آسیب ناشی از سوختگی جریان خون را دچار لطمه می‌سازد، که این امر جلوی پاسخ‌های مؤثر التهابی را می‌گیرد. شایع‌ترین عامل آسیب رسان سودومونا آئروژینوزای فرصت طلب است، اما سوش‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک سایر باکتری‌های شایع کسب‌شده در بیمارستان (از قبیل استافیلوکوک طلایی) و قارچ‌ها (به ویژه گونه کاندیدا) نیز ممکن است دخیل باشند. به علاوه، دفاع‌های سلولی و هومورال علیه عفونت‌ها دچار لطمه شده، و کارکرد لنفوسیت‌ها و بیگانه‌خوارها، هر دو، مختل می‌شوند. گسترش مستقیم باکتریمیک و رهاسدن مواد سمی از قبیل آندوتوکسین از محل موضعی پیامدهای

**هیپرترمی<sup>۲</sup>**  
قرارگیری طولانی در معرض دماهای بالای محیطی می‌تواند منجر به بروز کرامپ‌های ناشی از گرما، از حال رفتگی ناشی از گرما<sup>۴</sup> و گرمادگی<sup>۵</sup> شود.

- کرامپ‌های ناشی از گرما<sup>۶</sup> در اثر از دست رفتن الکترولیت‌ها از طریق تعریق ایجاد می‌شوند. کرامپ ماهیچه‌های ارادی، معمولاً در ارتباط با ورزش شدید، شاه علامت آنهاست. مکانیسم‌های اتلاف گرما قادر به حفظ دمای مرکزی طبیعی بدن هستند.

- از حال رفتگی ناشی از گرما، احتمالاً شایع‌ترین سندرم هیپرترمی است. شروع آن ناگهانی و با ازپافتادگی و ضعف همراه است. این حالت ناشی از ناتوانی دستگاه قلبی - عروقی در جبران کاهش حجم، که ثانویه به کاهش آب است، می‌باشد. پس از یک دوره از حال رفتگی، که معمولاً کوتاه است، تعادل به طور خودبه‌خودی مجدداً برقرار می‌شود.

- گرمادگی با دماهای بالای محیطی و رطوبت بالا مرتبط است. مکانیسم‌های تنظیم‌کننده حرارت از کار می‌افتند، تعریق متوقف می‌شود، و دمای مرکزی بدن بالا می‌رود. از نظر بالینی، وجود دمای رکتال  $106^{\circ}\text{F}$  [ $41/1^{\circ}\text{C}$ ] یا بالاتر یک علامت پیش‌آگازانه<sup>۷</sup> وخیم قلمداد می‌شود، و میزان مرگ و میر برای این قبیل بیماران متجاوز از ۵۰٪ است. مکانیسم زمینه‌ای عبارت است از گشادی عروقی چشمگیر

1- hypovolemic shock

2 - acute respiratory distress syndrome

3- hyperthermia

4- heat exhaustion

5 - heat stroke

6- heat cramps

7- prognostic

و فراگیر محیطی همراه با انباشت خون در محیط و کاهش حجم مؤثر خون در گردش. نکرور ماهیچه‌ها و میوکارد ممکن است رخ دهد. آریتمی‌ها، انعقاد منتشر درون عروقی، و سایر اثرات عمومی شایع می‌باشند. افراد مسن، افراد سالمی که متحمل تنش شدید جسمی می‌شوند (شامل ورزشکاران کم سن و سال و سربازان جدید ارتش)، و مبتلایان به بیماری قلبی - عروقی کاندیدهای عمده برای گرم‌زدگی هستند.

- هیپرترمی بدخیم، گرچه به نظر مشابه می‌رسد، اما در اثر مواجهه با دمای بالا به وجود نمی‌آید. این حالت، بیماری ژنتیکی است که در اثر جهش‌های ژن‌هایی مانند *RYR1* به وجود می‌آید. این ژن، سطوح کلسیم را در سلول‌های عضلات اسکلتی کنترل می‌کند. در افراد مبتلا، مواجهه با بی‌حس‌کننده‌های خاصی در طول جراحی ممکن است منجر به افزایش سریع سطوح کلسیم در عضله اسکلتی شود، که به نوبه خود منجر به سفتی عضلانی و افزایش تولید گرما می‌شود. هیپرترمی حاصله، در صورت عدم درمان میزان مرگ‌ومیر حدود ۸۰٪ دارد، اما در صورتی که مشکل تشخیص داده شده و شل‌کننده‌های عضلانی به سرعت تجویز شوند، این درصد به ۵٪ کاهش می‌یابد.

### هیپوترمی<sup>۱</sup>

قرارگیری طولانی در معرض دمای پایین محیطی منجر به بروز هیپوترمی می‌شود، وضعیتی که به فراوانی بسیار در افراد بی‌خانمان دیده می‌شود. وجود رطوبت بالا در سرما، خیس بودن لباس‌ها و گشادشدگی رگ‌های خونی سطحی در نتیجه مصرف الکلی، پایین آمدن دمای بدن را تسریع می‌نمایند. در حدود  $90^{\circ}\text{F}$  [ $32/2^{\circ}\text{C}$ ]، ازدست‌رفتن هشیاری رخ می‌دهد، و به دنبال آن برادی‌کاردی و فیبریل‌اسیون دهلیزی در دماهای مرکزی پایین‌تر رخ می‌دهد.

سرشدن یا یخ‌زدگی سلول‌ها و بافت‌ها به دو طریق باعث آسیب می‌شود:

- اثرات مستقیم احتمالاً با میانجی‌گری جابه‌جایی‌های فیزیکی در درون سلول‌ها و غلظت‌های بالای نمک‌ها که لازمه تبلور آب درون سلولی و برون سلولی است صورت می‌پذیرند.
- اثرات غیرمستقیم از طریق تغییرات گردش خون اعمال می‌شوند. برحسب سرعت افت دما و مدت این افت، سرد شدگی که به آهستگی پدیدار شود ممکن است باعث تنگی رگی و افزایش نفوذپذیری گردد، که این امر به بروز تغییرات خیزدار منجر می‌شود. چنین تغییراتی تیپیک «پای سنگر»<sup>۲</sup>

می‌باشند. این وضعیت در سربازانی که در طول جنگ جهانی اول (۱۹۱۸-۱۹۱۴)، مدت زمانی طولانی در سنگرهای پر از آب گذرانده بودند دیده شد که مکرراً دچار گانگرن می‌شدند که منجر به آمپوتاسیون می‌شد. یا اینکه، با افت‌های ناگهانی و سریع در دما که دیرپا باشند، تنگی رگی و افزایش ویسکوزیته خون در منطقه موضعی ممکن است باعث آسیب ایسکمیک و تغییرات تخریبی در اعصاب محیطی گردند. در این وضعیت، آسیب رگی و افزایش نفوذپذیری همراه با تشکیل آگزودا تنها پس از آن که دما شروع به بازگشت به حد طبیعی کرد آشکار می‌شوند. با این حال، طی دوره ایسکمی، تغییرات هیپوکسیک و انفارکتوس بافت‌های مبتلا ممکن است پدیدار شوند (مثلاً، گانگرن انگشتان پا یا خود پا از مج به پایین).

### آسیب الکتریکی

آسیب‌های الکتریکی، که ممکن است منجر به مرگ شوند، می‌توانند ناشی از جریان‌های با ولتاژ پایین (یعنی، در منزل و محل کار)، جریان‌های با ولتاژ بالا از خطوط فشار قوی، یا آذرخش باشند. این آسیب‌ها بر دو نوع‌اند: (۱) سوختگی‌ها و (۲) فیبریل‌اسیون بطنی یا توقف مرکز قلبی و تنفسی در اثر ازهم‌گسیختگی تکانه‌های الکتریکی طبیعی. نوع آسیب و شدت و دامنه سوختگی به شدت جریان و مسیر جریان الکتریکی مربوطه در درون بدن بستگی دارند.

ولتاژ مورد استفاده در منزل و محل کار (۱۲۰ یا ۲۲۰V) به قدر کافی بالا هست به طوری که با مقاومت پایین در محل تماس (همانند هنگامی که پوست خیس است)؛ جریان کافی جهت ایجاد آسیب جدی (شامل فیبریل‌اسیون بطنی) می‌تواند از بدن بگذرد. اگر عبور جریان به مدت کافی ادامه یابد، گرمای کافی برای ایجاد سوختگی در محل ورود و خروج و نیز در اندام‌های داخلی ایجاد می‌نماید. یکی از ویژگی‌های مهم جریان متناوب (نوع موجود در بیشتر منازل) آن است که این جریان گرفتگی، تنانی ماهیچه‌ای ایجاد می‌نماید، به طوری که اگر یک شیء وصل‌شده به برق در دست گرفته شود، احتمال دارد که چنگ‌زدن برگشت‌ناپذیر<sup>۲</sup> رخ دهد، که این امر دوره زمانی عبور جریان را طولانی‌تر می‌سازد. این موضوع منجر به احتمال بیشتری از نظر ابتلا به سوختگی‌های الکتریکی وسیع و، در برخی موارد، گرفتگی ماهیچه‌های جدار قفسه سینه (که باعث مرگ در اثر خفگی می‌شود) میگردد. جریان‌های تولید شده از

1- hypothermia

2- trench foot

3- irreversible clutching

منابع فشار قوی باعث آسیب مشابهی می‌شوند؛ با این حال، به علت جریانهای قوی ایجاد شده، این منابع بیشتر محتمل هستند که فلج مراکز بصل النخاعی و سوختگی‌های گسترده ایجاد نمایند. آذرخش نیز یک نمونه کلاسیک از آسیب الکتریکی ناشی از ولتاژ بالا ایجاد می‌کند.

### آسیب ایجاد شده توسط پرتو یونیزه‌کننده

پرتو صورتی از انرژی است که به شکل موج یا ذرات پرسرعت نقل مکان می‌کند. پرتو طیف وسیعی از انرژی است که از جنس الکترومغناطیس می‌باشد و به دو دسته غیر یونیزه‌کننده و یونیزه‌کننده تقسیم می‌شود. انرژی پرتوهای غیر یونیزه‌کننده از جمله اشعه فرابنفش (UV) و نور مادون قرمز، ریز موج‌ها و امواج صدا، اتم‌های مولکول را به حرکت در آورده و سبب لرزش آن‌ها می‌شود، اما برای حرکت دادن الکترون‌های متصل شده در اتم کافی نیست. در مقابل پرتوهای یونیزه‌کننده انرژی کافی برای به حرکت در آوردن الکترون‌های متصل شده دارند. برخورد الکترون‌های آزاد با سایر اتم‌ها، الکترون‌ها را در یک آبشار واکنشی که یونیزاسیون نام دارد، از مولکول‌ها آزاد می‌کند. پرتو یونیزه‌کننده ۲ منبع اصلی دارد: (۱) پرتوهای  $\gamma$  و  $X$  با توان بالا که امواج الکترومغناطیسی هستند و (۲) نوترون‌ها و ذرات باردار پر انرژی، ذرات آلفا (دارای دو پروتون و دو نوترون) و ذرات بتا (که از جنس الکترون هستند). در میزان‌های مشابه انرژی، ذرات آلفا منجر به آسیب سنگین در ناحیه محدود می‌شود، در حالی که اشعه  $X$  و گاما، انرژی را عمیق‌تر و طولانی‌تر می‌فرستند و آسیب کمتری در هر واحد بافتی ایجاد می‌کند. قسمتی از دوز کلی پرتوهای یونیزانی که توسط جمعیت ایالات متحده دریافت می‌شود، توسط انسان و عمدتاً از دستگاه‌های طبی و رادیوایزوتوپ‌ها ایجاد می‌شود. در واقع، مواجهه بیماران با پرتوتابی یونیزان در طول تست‌های تصویربرداری رادیولوژیک (عمدتاً به علت مصرف گسترده تر CT اسکن) بین سال‌های اولیه دهه ۱۹۸۰ و ۲۰۰۶ دو برابر شده است.

استفاده از پرتوتابی یونیزان در بالغین اجتناب‌ناپذیر است اما در عین حال یک شمشیر دولبه است. پرتوتابی در درمان سرطان، تصاویر تشخیصی و به صورت رادیوایزوتوپ‌های درمانی یا تشخیصی به کار می‌رود. با این حال این اشعه، جهش‌زا، سرطان‌زا و تراژون است.

اصطلاحات ذیل به منظور بیان تماس با جذب و دوز اشعه

به کار می‌روند.

- کوری<sup>۱</sup> (Ci) تعداد تلاش‌های<sup>۲</sup> یک رادیونوکلئید خودبه‌خود تلاشی‌شونده (رادیوایزوتوپ) را در ثانیه مشخص می‌سازد. یک Ci معادل  $3.7 \times 10^{10}$  تلاشی در ثانیه است.

• گری (Gy) واحدی است که انرژی جذب شده توسط بافت هدف را نشان می‌دهد. این واحد جذب  $10^4 \text{ ergs/g}$  در بافت را نشان می‌دهد. سانتی‌گری (cGy) جذب  $100 \text{ ergs}$  انرژی از هر گرم بافت است که معادل تماس بافت با ۱۰۰ R (دوز جذب شده پرتو)<sup>۳</sup> می‌باشد. در حال حاضر نامگذاری cGy جایگزین راد در زبان پزشکی شده است.

• سیورت (Sv) واحد معادل دوزی است که بیشتر به اثرات بیولوژیک پرتو بستگی دارد تا اثرات فیزیکی آن (که جایگزین واحدی به نام رم شده است). برای یک دوز جذب شده مساوی، انواع گوناگون پرتو از نظر میزان آسیب ایجاد شده متفاوت هستند. دوز معادل، این تنوع را متعادل کرده و یک نظام واحد اندازه‌گیری پدید می‌آورد. دوز معادل به صورت سیورت بیان می‌شود و مضرب دوز جذب شده (گری) در تأثیر بیولوژیک نسبی (RBE)<sup>۴</sup> پرتو است. RBE به نوع پرتو، نوع و حجم بافت در معرض پرتو، مدت تماس و برخی از دیگر عوامل بیولوژیک (که در زیر گفته خواهد شد)، بستگی دارد. دوز مؤثر X-ray، توموگرافی کامپیوتری (CT) و دیگر روش‌های تصویربرداری و پزشکی هسته‌ای عموماً به صورت میلی‌سیورت (mSv) بیان می‌شوند. در تصویربرداری اشعه X، ۱ mSv برابر است با ۱ mGy.

### عامل تعیین‌کننده اصلی اثرات بیولوژیک

#### پرتوتابی یونیزان

علاوه بر خصوصیات فیزیکی پرتوها، اثرات زیست‌شناختی آنها تا حدود زیادی به عوامل زیر بستگی دارد:

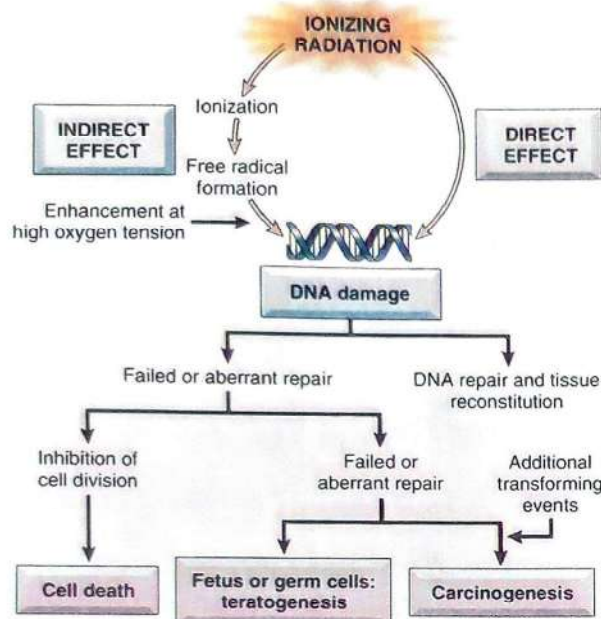
- میزان تابش. میزان تابش به طرز چشمگیری اثر بیولوژیک را تغییر می‌دهد. هرچند اثر انرژی تابشی تجمعی است، اما تابش در مقادیر منقسم ممکن است این اجازه را به سلول‌ها بدهد که مقداری از آسیب را در این فواصل ترمیم نمایند. بدین ترتیب، مقادیر جزء به جزء انرژی تابشی تنها در حدی که ترمیم در طی فواصل ناقص باشد، دارای اثر تجمعی است. در پرتو درمانی تومورها از این واقعیت استفاده می‌شود که، عموماً، سلول‌های طبیعی قادر به ترمیم و بهبود سریع‌تری بوده و از این‌رو به اندازه سلول‌های توموری متحمل آسیب ناشی از پرتودهی تجمعی نمی‌شوند.
- اندازه میدان تماس. اندازه میدان تماس با پرتو تأثیر زیادی بر پیامدهای آن دارد. بدن می‌تواند مقادیر نسبتاً بالایی از

1- curie

2- disintegrations

3- rad=radiation absorbed dose

4. Relative Biological Effectiveness



شکل ۱۴-۸ اثرات پرتو یونیزه کننده بر DNA و عواقب آن. اثرات روی DNA می‌تواند غیرمستقیم و یا مهم‌تر از آن از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و غیرمستقیم باشد.

DNA و پروتئین است. در سلول‌های به‌جا مانده، نقایص ساده توسط آنزیم‌های مختلف دستگاه‌های ترمیم سلول‌های پستانداران برطرف می‌شود (فصل ۶). این دستگاه‌های ترمیمی با تنظیم چرخه سلولی مرتبط هستند. این ارتباط از طریق پروتئین‌هایی مثل ATM (محصول جهش آتاکسی تلانژکتازی) که هدایت پیام را بعد از آسیب شروع می‌کند و P53 که می‌تواند چرخه سلولی را به طور موقت آرام کند تا DNA ترمیم شود یا آپوپتوز سلول‌های غیرترمیم‌پذیر را تحریک کند صورت می‌گیرد. با این حال، شکست‌های دورشته‌ای بدون ترمیم بر جا می‌مانند و یا ترمیم ضایعات دارای نقصان بوده و مستعد آسیب و جهش می‌شوند. اگر نقاط کنترل چرخه سلولی فاقد عملکرد باشند (برای مثال به علت جهش P53)، سلول‌هایی ژنوم غیرطبیعی و ناپایدار دارد، باقی مانده و یا به صورت دودمان غیرطبیعی نهایتاً سبب ایجاد تومور می‌گردد.

#### فیبروز

یکی از نتایج شایع پرتودرمانی سرطان ایجاد فیبروز بافتی در محل تابش پرتو است (شکل ۱۵-۸). فیبروز چندین هفته یا ماه پس از پرتوتابی ایجاد شده و سبب جایگزینی سلول‌های

پرتو را، اگر به یک ناحیه کوچک و به دقت محصور شده تابانده شود، تحمل کند، در حالی که مقادیر کمتر تابانده شده به نواحی بزرگتر ممکن است کشنده باشند.

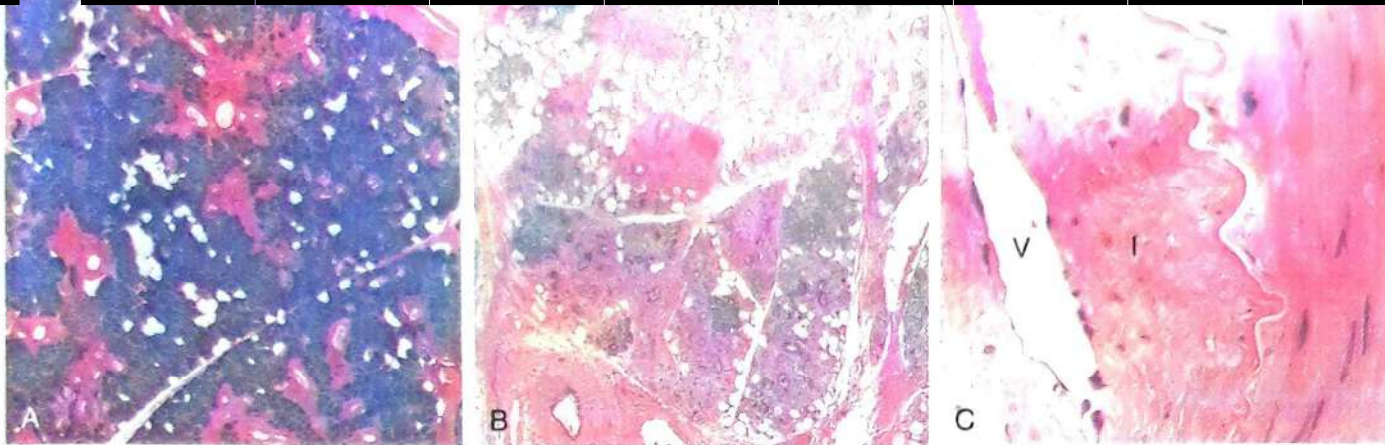
• تکثیر سلولی. از آنجا که هدف عمده پرتو یونیزه کننده DNA است، سلول‌هایی که به سرعت تقسیم می‌شوند در مقایسه با سلول‌هایی که در مرحله بین میتوزی قرار دارند، آسیب‌پذیری بیشتری نسبت به آسیب نشان می‌دهند. به جز مقادیر فوق‌العاده بالایی که نسخه‌برداری از DNA را مختل می‌کنند، آسیب DNA، در سلول‌هایی که تقسیم نمی‌شوند مثل نورون‌ها و سلول‌های ماهیچه‌ای با بقا سازگار است؛ با این حال، در سلول‌های در حال تقسیم، ناهنجاری‌های کروموزومی و دیگر انواع جهش توسط مکانیسم‌های نقاط کنترل<sup>۱</sup> چرخه سلولی شناسایی شده، رشد متوقف می‌شود و آپوپتوز رخ می‌دهد. بنابراین قابل درک است که، بافت‌هایی که میزان بالایی از چرخه دودمان سازی سلولی دارند، از قبیل گنادها، مغز استخوان، بافت لنفاوی، و مخاط مجرای گوارش، فوق‌العاده در برابر پرتودهی آسیب‌پذیر می‌باشند، و این آسیب پس از تماس به زودی تظاهر می‌یابد.

• هیپوکسی. تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن به علت رادیولیز آب مهم‌ترین مکانیسم آسیب DNA توسط پرتو یونیزه کننده است. هیپوکسی بافتی که ممکن است در مرکز تومورهایی که به سرعت رشد کرده‌اند و به مقدار کافی عروق ندارند وجود داشته باشد، آسیب و تاثیر رادیوتراپی ضد تومور را کاهش می‌دهد.

• آسیب عروقی. آسیب به سلول‌های اندوتلیال که نسبتاً به تابش حساس هستند، باعث باریک شدن و انسداد عروق خونی می‌شود که این مسئله ترمیم را مختل و فیبروز و آتروسی مزمن ایسکمیک ایجاد می‌کند. این تغییرات می‌توانند ماه‌ها تا سال‌ها بعد از تماس ایجاد شوند. با وجود حساسیت کم سلول‌های مغزی به تابش، آسیب عروقی بعد از پرتوتافتی می‌تواند باعث بروز آسیب تابشی در این بافت شود.

#### آسیب DNA و سرطان‌زایی

مهم‌ترین هدف سلولی پرتوهای یونیزه کننده، DNA است (شکل ۱۴-۸). آسیب DNA ایجاد شده توسط پرتوهای یونیزه کننده که کاملاً ترمیم نشده‌اند، باعث جهش می‌شوند که می‌تواند سال‌ها تا دهه‌ها بعد به صورت سرطان بروز کند. پرتوهای یونیزه کننده سبب انواع آسیب در DNA می‌شوند که شامل آسیب باز، شکست‌های تک و دورشته‌ای و اتصال متقاطع بین



شکل ۸-۱۵ تغییرات عروقی و فیروز غدد بزاقی به علت پرتوتابی ناحیه گردن. A. غده بزاق طبیعی. B. فیروز به علت پرتوتابی. C. فیروز و تغییرات عروقی به علت افزایش ضخامت فیبروانیتمال و اسکروز شریانچه.

بالای انرژی تابشی، پیکنوز (pyknosis) یا لیز هسته به سرعت و به عنوان نشانگری از مرگ سلولی پدیدار می‌شود.

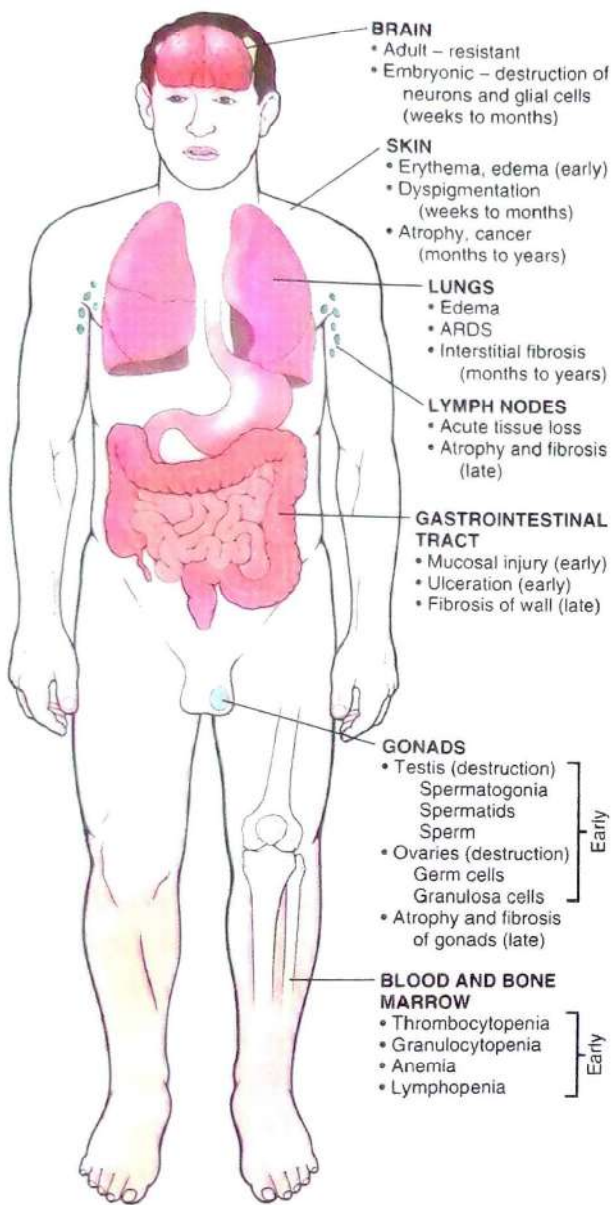
انرژی تابشی، علاوه بر آن که DNA و هسته را مبتلا می‌سازد، ممکن است انواع تغییرات سیتوپلاسمی، شامل تورم سیتوپلاسمی، تغییر شکل میتوکندری، و تخریب شبکه آندوپلاسمی، را ایجاد نماید. غشاء پلاسمایی پاره شده و نقائص کانونی ممکن است پدیدار شوند. مجموعه بافت‌شناختی چند شکلی سلولی، تشکیل سلول غول‌آسا، تغییرات آرایش فضایی در هسته‌ها، و اشکال میتوزی چیزی بیش از یک شباهت سطحی بین سلول‌های آسیب دیده از پرتودهی و سلول‌های سرطانی ایجاد می‌نماید، مشکلی که آسیب‌شناسی را که بافت‌های پس از پرتودهی را از نظر احتمال استمرار سلول‌های توموری بررسی می‌نماید به ستوه می‌آورد.

در سطح میکروسکوپ نوری، تغییرات رگی و فیروز بینابینی در بافت‌های پرتودیده بارز می‌باشند (شکل ۸-۱۵). طی دوره زمانی بلافاصله پس از پرتودهی، رگ‌ها ممکن است تنها نشان‌دهنده گشادشدگی باشند. بعداً یا با مقادیر بالاتر، انواع تغییرات تخریبی (شامل تورم و واکوئل‌دار شدن سلول آندوتلیال، یا حتی فروپاشی همراه با نکروز کامل جدار رگ‌های کوچک از قبیل مویرگ‌ها و سیاهرگچه‌ها) پدیدار می‌شوند. رگ‌های مبتلا ممکن است

پارانشیمی مرده توسط بافت همبند شده و بدین ترتیب جوشگاه و چسبندگی ایجاد می‌شود (فصل ۳ را ببینید). همانطور که در ابتدا گفته شد، پرتوهای یونیزه‌کننده سبب آسیب عروقی و ایسکمی بافت می‌شوند. آسیب عروقی و کشتن سلول‌های بنیادی بافت‌ها، آزاد شدن سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش‌برنده واکنش‌های التهابی و فعالیت فیبروبلاست‌ها توسط پرتوهای یونیزان از مهم‌ترین علل فیروز به علت پرتوهای یونیزه‌کننده هستند.

## ریخت‌شناسی

سلول‌هایی که زنده می‌مانند دامنه وسیعی از تغییرات ساختاری را در کروموزوم‌ها نشان می‌دهند؛ از قبیل حذف، شکستگی، جابه‌جایی، و قطعه قطعه شدن. دوک میتوزی اغلب به هم ریخته می‌شود، و پلی‌پلوئیدی و آناپلوئیدی ممکن است دیده شوند. در سطح سلولی، تورم و تراکم هسته‌ای و روی هم قرارگیری کروماتین ممکن است پدیدار شوند؛ گاهی غشاء هسته پاره می‌شود. ممکن است آپوپتوز رخ دهد. همه اشکال ریخت‌شناسی غیرطبیعی هسته‌ای ممکن است ایجاد شوند. ممکن است سلول‌هایی که ریخت‌شناسی غیرطبیعی هسته‌ای دارند (مثل سلول‌های غول‌آسا با هسته چند شکل یا چند هسته‌ای) ایجاد شوند و برای سال‌ها باقی بمانند. هسته ممکن است پدیدار شده و تا سال‌ها پس از تماس پابرجا بمانند. در مقادیر فوق‌العاده



شکل ۸-۱۶ مروری کلی بر پیامدهای ریخت‌شناختی عمده آسیب ناشی از پرتوتابی. تغییرات زود هنگام ظرف چند ساعت تا چند هفته رخ می‌دهند، تغییرات دیررس ظرف چند ماه تا چند سال رخ می‌دهند. ARDS، سندرم زجر تنفسی حاد.

کم‌خونی پس از ۲ تا ۳ هفته پدیدار شده و تا ماه‌ها به طول انجامد.

- تماس محیطی و ایجاد سرطان. هر سلول قادر به تقسیمی که متحمل یک جهش شده باشد، احتمال دارد که سرطانی شود. بدین ترتیب، افزایش میزان بروز نئوپلاسم‌ها ممکن است در هر اندامی پس از پرتودهی رخ دهد. تعیین سطحی از پرتودهی که برای افزایش خطر پیدایش سرطان مورد نیاز

پاره شده یا دچار ترومبوز شوند. بعداً، تکثیر و هیالینیزه شدن کلاژنی سلول آندوتلیال همراه با ضخیم‌شدن لایه مدیا در رگ‌های پرتو دیده مشاهده می‌شوند، که این امر به تنگی قابل توجه و یا حتی زائل‌شدگی مجرای داخلی رگ منجر می‌شود. در این هنگام، افزایش کلاژن بینابینی در موضع پرتو دیده معمولاً آشکار می‌شود، که به بروز بافت جوشگاه و انقباضات بافتی منجر می‌گردد.

### اثرات بر دستگاه‌های عصبی

شکل ۸-۱۶ نتایج اصلی آسیب تابشی را به تصویر می‌کشد. همانطور که قبلاً هم ذکر شد، حساس‌ترین اعضا، غدد جنسی، دستگاه‌های خونساز و لنفی و پوشش مجاری گوارشی هستند. آستانه دوز تخمین زده برای اثرات تماس حاد با پرتوتابی در اعضای گوناگون در جدول ۷-۸ نشان داده شده است. در اینجا به‌طور خلاصه در مورد تغییرات دستگاه‌های خونساز و لنفی و سرطان‌هایی که به علت تماس محیطی یا شغلی با پرتوهای یونیزه کننده به وجود می‌آیند، بحث می‌کنیم.

- دستگاه‌های خونساز و لنفی. دستگاه‌های خونساز و لنفی فوق‌العاده نسبت به آسیب تابشی حساس بوده و در اینجا به ویژه در خود ذکر می‌باشند. در مقادیر بالا و میدان‌های بزرگ تماس، لنفوپنی شدید ممکن است ظرف چند ساعت پس از پرتودهی، همراه با کوچک‌شدن گره‌های لنفی و طحال، پدیدار شود. پرتودهی لنفوسیت‌ها را، هم در خون در گردش و هم در بافت‌ها (گره‌ها، طحال، تیموس، روده)، مستقیماً تخریب می‌کند. در دوزهای زیر کشنده پرتودهی، بازسازی توسط پیش‌سازهای قابل زیست فوری است، که این امر به برقراری مجدد یک شمار لنفوسیتی طبیعی در خون ظرف هفته‌ها تا ماه‌ها منجر می‌شود. شمار گرانولوسیت‌های در گردش ممکن است در ابتدا بالا رود اما در اواخر هفته نخست شروع به افت می‌نماید. سطوحی نزدیک به صفر ممکن است طی هفته دوم حاصل شوند. اگر بیمار زنده بماند، بازایی شمار گرانولوسیتی طبیعی ممکن است مستلزم ۲ تا ۳ ماه باشد. پلاکت‌ها به‌طور مشابهی مبتلا می‌شوند و نهایت افت شمار آنها تا اندازه‌ای دیرتر از گرانولوسیت‌ها رخ می‌دهد؛ بازایی به طریق مشابهی به تأخیر می‌افتد. سلول‌های خونساز موجود در مغز استخوان، شامل پیش‌سازهای سلول سرخ، نیز کاملاً نسبت به انرژی تابشی حساس می‌باشند. از آنجا که اریتروسیت‌ها نسبت به پرتودهی مقاومند اما پیش‌سازها مقاوم نمی‌باشند،

**پرتوتابی تمام بدن**  
مواجهه نواحی وسیعی از بدن با حتی پرتوتابیا دوز کم، ممکن است اثرات مخربی داشته باشد. دوره‌های کمتر از ۱Sv علامتی ایجاد نمی‌کنند یا موجب علامت‌های خفیف می‌شوند. با این حال، مواجهات بیشتر منجر به اثرات سلامتی شناخته شده به عنوان سندرم‌های پرتوتابی حاد می‌شوند که در دوزهای بالاتر به صورت پیشرونده‌ای، دستگاه خونساز، دستگاه گوارش، و CNS را درگیر می‌سازند. سندرم‌هایی که در اثر مواجهه کل بدن با پرتوتابی یونیزان به وجود می‌آیند در جدول ۸-۸ خلاصه شده‌اند.

**جدول ۷-۸** آستانه دوز تخمینی برای اثرات حاد پرتوتابی بر اعضای خاص

اثر بر سلامت	عضو / ساختار	دوز (Sv)
عقیمی گذرا	بیضه‌ها	۰/۱۵
سرکوب خون‌سازی	مغز استخوان	۰/۵۰
اثرات برگشت پذیر پوستی (قرمزی)	پوست	۲/۰-۱/۰
عقیمی دائمی	تخمندان	۶/۰-۲/۵
ریزش موقت موها	پوست	۵/۰-۳/۰
عقیمی دائمی	بیضه	۳/۵
کاتاراکت	عدسی چشم‌ها	۵/۰

### خلاصه

#### آسیب ناشی از پرتوتابی

- پرتوهای یونیزه کننده سبب آسیب مستقیم و غیر مستقیم سلول‌ها می‌شوند. این آسیب با تولید ریشه‌های آزاد از آب یا اکسیژن مولکولی پدید می‌آید.
- آسیب DNA توسط پرتوهای یونیزه کننده بر سلول‌هایی که به سرعت در حال تقسیم هستند نظیر سلول‌های زایا، مغز استخوان و لوله گوارش اعمال می‌شود چراکه این سلول‌ها به پرتوتابی بسیار حساسند.
- آسیب DNA که به طور کامل ترمیم نمی‌شود سبب جهش‌هایی می‌شود که سلول را مستعد تغییرات بدخیمی می‌نماید.
- پرتوتابی یونیزه کننده سبب آسیب عروقی و اسکروز شده به نکروز ایسکمیک سلول‌های پارانشیمی و جایگزینی آنها با بافت همبند می‌انجامد.

#### بیماری‌های تغذیه‌ای

میلیون‌ها نفر از مردم جوامع توسعه نیافته یا در حال توسعه از گرسنگی رنج می‌برند و یا از عواقب ناگوار آن در عذابند، در حالی که مردم کشورهای صنعتی در تلاشند تا از مصرف کالری‌های اضافی و چاقی ملازم آن خودداری کنند، و یا نگران هستند که مبدا آنچه می‌خورند در ایجاد آترواسکلروز و پرفشاری خون نقش داشته باشد. بنابراین، تغذیه افراطی یا عدم دسترسی به آن، همچنان یکی از نگرانی‌های اساسی اکثر انسانها به شمار می‌رود.

است، دشوار است؛ ولی با احتمال زیاد تماس حاد یا طولانی مدتی که به دوز ۱۰۰ mSv برسد، ایجاد نتایج جدی مثل سرطان می‌کند. گواه این مسئله افزایش بروز لوسمی و تومور در مکان‌های متفاوت (مثل تیروئید، پستان و ریه) در نجات یافتگان بمباران اتمی هیروشیما و ناگاشی، افزایش سرطان تیروئید در بازماندگان حادثه چرنوبیل، و شیوع "سرطان‌های ثانویه" (مانند لوسمی میلوئید حاد، سندرم میلودیس پلاستیک، و تومورهای توپر)، در افرادی که برای درمان سرطان‌هایی مانند لنفوم هوچکین، تحت رادیوتراپی قرار گرفتند، می‌باشد. باور بر این است که خطر سرطان‌های ثانویه بعد از پرتوتابی در کودکان بیشتر است. بخشی از این موضوع به مطالعه همه گیرشناسی در مقیاس بزرگ برمی‌گردد که نشان داد که در کودکانی که حداقل دو بار تحت CT اسکن قرار می‌گیرند، افزایش خطر بسیار کم اما قابل اندازه گیری لوسمی و تومورهای مغزی بدخیم مشاهده می‌شود. مطالعه قدیمی تری نشان داد که رادیوتراپی قفسه سینه در زنان نوجوان احتمالاً موجب ایجاد سرطان پستان می‌شود.

- تماس شغلی و ایجاد سرطان. رادون فرآورده همه جا حاضر واپاشی<sup>۱</sup> خودبه خودی اورانیوم است: عوامل سرطانزا فرآورده‌های دوگانه واپاشی رادون هستند (پولونیوم ۲۱۴ و ۲۱۸ یا دختران رادون) که گسیل کننده ذرات آلفا بوده و نیمه عمر کوتاهی دارند. این ذرات در ریه ته نشین شده و تماس مزمن در معادن اورانیوم سبب کارسینوم ریه می‌شود. خطر در منازل که سطح رادون خاک بسیار بالا است نیز دیده می‌شود. با این حال، هیچ مدرکی دال بر نقش رادون در ایجاد سرطان ریه در ساکنین این منازل وجود ندارد.

جدول ۸-۸ اثرات پرتوهای یونیزان بر کل بدن

۰-۱ Sv	۱-۲ Sv	۲-۱۰ Sv	۱۰-۲۰ Sv	> ۵۰ Sv
هیچ	لنفوسیت‌ها	مغز استخوان	روده کوچک	مغز
—	لکوپنی متوسط	لکوپنی، خونریزی، ریزش موها، استفراغ	اسهال، تب، عدم تعادل الکترولیت‌ها، استفراغ	عدم تعادل و کوما، تشنج، استفراغ
—	۱ روز تا ۱ هفته	۴-۶ هفته	۵-۱۴ روز	۱-۴ ساعت
—	هیچ	متغیر (۰ تا ۸۰ درصد)	۱۰۰٪	۱۰۰٪
کشدگی				

### سوءتغذیه

- هستند، مگر اینکه بد به صورت مکمل به آنها اضافه شود. الکلیسم مزمن. الکلی‌ها ممکن است گاهی دچار PEM شوند اما در بیشتر موارد به علت ترکیبی از کمبود غذایی، جذب ناقص گوارشی، به کارگیری و ذخیره غیرطبیعی مواد مغذی، افزایش نیازهای متابولیک، و افزایش میزان از دست دادن دچار کمبود چندین ویتامین، به ویژه تیامین، پیریدوکسین، فولات و ویتامین A می‌باشند. عدم شناخت احتمال کمبود تیامین در الکلیهای مزمن ممکن است به آسیب برگشتناپذیر مغزی (مثلاً، پسیکوز کورساکوف، که در فصل ۲۳ مورد بحث قرار می‌گیرد) منجر شود.
- بیماری‌های حاد و مزمن. میزان متابولیک پایه (BMR) در بسیاری از بیماری‌ها تسریع می‌شود (در مبتلایان به سوختگی‌های گسترده، این میزان ممکن است دو برابر شود)، که این امر باعث افزایش نیاز روزانه به همه مواد مغذی می‌گردد، عدم درک این واقعیت می‌تواند بهبود را مختل کند. PEM اغلب در بیماران با سرطان‌های متاستاتیک دیده می‌شود (در ادامه بحث خواهد شد).
- محدودیت غذایی خودتحلیل کرده. بی‌اشتهایی عصبی<sup>۱</sup>، پرخوری عصبی<sup>۲</sup>، و آن دسته از اختلالات غذا خوردن که کمتر بارز می‌باشند جمعیت گسترده‌ای که نگران تناسب اندام خود بوده یا دچار ترس غیرمعقول از بیماری قلبی - عروقی هستند را مبتلا می‌سازند (بی‌اشتهایی عصبی و پراشتهایی عصبی در بخشی جداگانه در این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند).
- سایر علل. سوءتغذیه که کمتر شایع می‌باشند عبارتند از سندرم‌های سوء جذب، بیماری‌های ژنتیکی، درمان‌های دارویی خاص (که جلوی برداشت یا به کارگیری مواد مغذی خاص را می‌گیرند)، و تغذیه کامل غیرخوراکی (TPN)<sup>۵</sup>.

یک رژیم غذایی کافی باید موارد زیر را فراهم سازد: (۱) انرژی کافی، به شکل کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها، برای تأمین نیازهای متابولیک روزانه بدن؛ (۲) اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب اساسی<sup>۱</sup> (و نیز غیراساسی) برای به کارگرفته شدن به عنوان قطعات ساختمانی برای ساخت پروتئین‌ها و لیپیدهای ساختاری و کارکردی؛ و (۳) ویتامین‌ها و مواد معدنی، که به عنوان کوآنزیم یا هورمون در مسیرهای متابولیک حیاتی عمل کرده یا، آن گونه که در مورد کلسیم و فسفات چنین است، به عنوان اجزاء ساختمانی مهم عمل می‌کنند. در سوءتغذیه اولیه، یکی از این اجزاء یا همه آنها در رژیم غذایی مفقود هستند. برعکس، در سوءتغذیه ثانویه، یا وضعیتی، تأمین مواد مغذی کافی است اما سوء تغذیه ممکن است ناشی از جذب ناکافی، به کارگیری مختل، دفع بیش از حد یا نیاز افزایش یافته باشد. علت سوءتغذیه ثانویه می‌تواند در سه گروه اصلی که با یکدیگر همپوشانی دارند تقسیم شود: بیماری‌های دستگاه گوارش، بیماری‌های مزمن سوءجذب و ناخوشی‌های حاد بحرانی. سوءتغذیه گسترده است و می‌تواند آشکار یا خفیف باشد. بعضی علل شایع کمبود تغذیه‌ای در اینجا بیان شده‌اند.

- فقر. افراد بی‌خانمان، افراد مسن، و بچه‌های فقیر اثرات سوءتغذیه پروتئین - انرژی (PEM) و نیز کمبود مواد مغذی کمپاب<sup>۲</sup> را نشان می‌دهند. در کشورهای فقیر، فقر همراه با خشکسالی، عدم تولید محصولات کشاورزی و مرگ دام‌ها شرایط را برای سوءتغذیه اطفال و بزرگسالان آماده می‌کند.
- بی‌اطلاعی. افراد ثروتمند نیز ممکن است از این نقطه غافل باشند که نوزادان، نوجوانان و زنان باردار نیازهای تغذیه‌ای بیشتری دارند. ناآگاهی درمورد محتوای مغذی انواع غذاها نیز ممکن است وجود داشته باشد. چند مثال در این مورد عبارتند از (۱) کمبود آهن غالباً در نوزادانی که فقط با شیر خشک تغذیه می‌شوند، وجود دارد، (۲) برنج آبکش شده فاقد تیامین کافی است و (۳) غذا و آب نواحی دور از اقیانوس‌ها فاقد ید

1- essential

2- trace nutrients

3- anorexia nervosa

4- bulimia nervosa

5- total parenteral nutrition

چین های پوستی (که پوست و بافت زیرپوستی را شامل می شود) کاهش می یابد. اگر بخش پروتئینی پیکره ای کاتابولیزه شود، کاهش حاصله در توده ماهیچه ای خود را به صورت کاهش محیط قسمت وسط بازو نشان می دهد. اندازه گیری پروتئین های سرمی (آلبومین، ترانسفرین، و غیره) وسیله ای برای اندازه گیری کفایت بخش پروتئینی احشایی فراهم می سازد. مطالعات اخیر، نقشی را برای میکروبیوم روده در بیماریزایی SAM قائل می شوند. بین فلور میکروبی کودکان مبتلا به SAM و کودکان طبیعی، تفاوت اساسی وجود دارد. به نظر می رسد که تغییرات میکروبیوم فقط عرضۀ SAM نیستند بلکه نقشی در ایجاد آن نیز ایفا می کنند.

#### ماراسموس

ماراسموس هنگامی به وجود می آید که کمبود شدید کالری رژیم غذایی وجود داشته باشد (شکل ۱۷۸-۸). کودک دچار ماراسموس دچار کندی رشد و از دست رفتن ماهیچه ناشی از کاتابولیسم و تخلیه کمپارتمان پروتئین سوماتیک است. از دست رفتن توده ماهیچه ای ناشی از کاتابولیسم و تخلیه بخش پروتئینی پیکره ای است. به نظر می رسد که این امر پاسخی انطباقی است که برای فراهم کردن اسیدهای آمینه به عنوان منبعی از انرژی برای بدن به کار گرفته می شود. جالب آنکه، بخش پروتئینی احشایی (که احتمالاً با ارزش تر و برای بقا حیاتی تر است)، تنها به میزان ناچیزی کاهش می یابد و از این رو سطوح آلبومین سرم یا طبیعی بوده و یا تنها مختصری کاهش می یابند. علاوه بر پروتئین های ماهیچه ای، چربی زیرپوستی هم بسیج شده و به عنوان سوخت به کار گرفته می شود. تولید لپتین (که در ادامه در بخش چاقی مورد بحث قرار می گیرد) کم است که این مسئله می تواند محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال را برای تولید مقادیر زیاد کورتیزول (که باعث لیپولیز می شود) تحریک کند. با این گونه از دست رفتن ماهیچه و چربی زیرپوستی، اندام ها لاغر و نحیف می شوند؛ در مقایسه، به نظر می رسد که سر برای بدن بیش از حد بزرگ است. کم خونی و تظاهرات کمبود ویتامین های متعدد وجود داشته و شواهد کمبود ایمنی، به ویژه با میانجی گری سلول T وجود دارند. از این رو عفونت های هم زمان معمولاً وجود داشته و فشاری اضافی بر بدنی از پیش ضعیف شده تحمیل می نمایند.

#### کواشیورکور<sup>۱</sup>

کواشیورکور هنگامی رخ می دهد که محرومیت از پروتئین نسبتاً

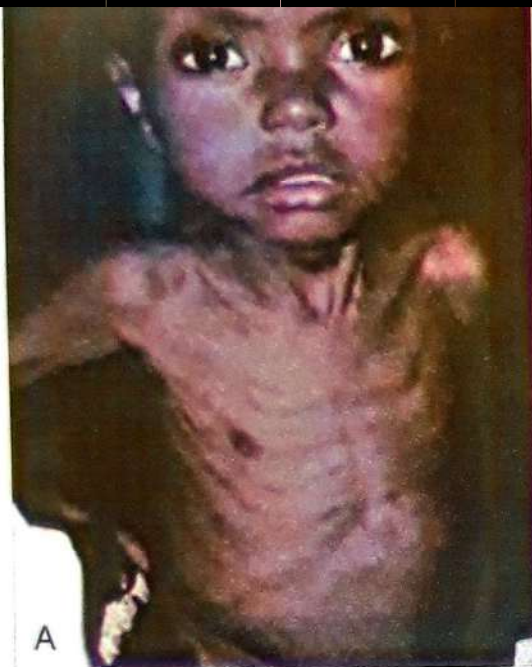
در بخش های زیر، ما صرفاً نگاهی اجمالی بر اختلالات تغذیه ای خواهیم انداخت. این بحث شامل PEM بی اشتهاپی عصبی و پر خوری عصبی، کمبود اکثر ویتامین ها و مواد معدنی کمیاب، چاقی، و مروری کوتاه بر رابطه رژیم غذایی با آنرواسکلروز و سرطان می باشد. چندین ماده مغذی و مسئله تغذیه ای دیگر در متن اختلالات اختصاصی در سراسر این کتاب مورد بحث قرار می گیرند.

#### سوء تغذیه حاد شدید (SAM)

سازمان سلامت جهانی سوء تغذیه حاد شدید (SAM) را به این صورت تعریف می کند: وضعیتی که با کاهش شدید نسبت وزن به قد مشخص می شود که کمتر از ۳ انحراف معیار استاندارد های WHO است. در سراسر جهان حدود ۱۶ میلیون کودک کمتر از ۵ سال مبتلا به این بیماری هستند. این بیماری در کشورهای فقیر، جایی که تا ۲۵٪ از کودکان ممکن است بدان مبتلا باشند، بسیار شایع است؛ در این کشورها این بیماری عامل عمده ای برای بالا بودن میزان مرگ و میر در کودکان بسیار کم سن و سال است. جنگ ها علاوه بر از دست رفتن زندگی، بار سنگینی را بر پناهندگانی که در فقر زندگی می کنند تحمیل می کند. در اردوگاه هایی که برای آوارگان سوریه بر پا شده است، تا ۲۰٪ کودکان به سوء تغذیه شدید یا متوسط مبتلا هستند.

SAM که قبلاً سوء تغذیه پروتئین - انرژی (PEM) نامیده می شد، به دامنه ای از سندرم های بالینی اطلاق می شود که مشخصه آنها کافی نبودن دریافت غذایی پروتئین و کالری جهت رفع نیازهای بدن می باشد. دو انتهای این طیف با عناوین ماراسموس و کواشیورکور شناخته می شوند. با در نظر گرفتن این شرایط، به خاطر سپردن این نکته حائز اهمیت است که، از دیدگاه کارکردی، دو بخش پروتئینی در بدن وجود دارند: بخش پروتئینی پیکره ای (که نماینده آن ماهیچه های اسکلتی هستند) و بخش پروتئینی احشایی (که نماینده آن ذخایر پروتئینی موجود در اندام های احشایی، عمدتاً کبد، می باشند). این دو بخش به طرق متفاوتی تنظیم می شوند، و همان گونه که خواهیم دید، بخش پیکره ای در ماراسموس به طور شدیدتری مبتلا می شود و بخش احشایی در کواشیورکور با شدت بیشتری کاهش می یابد. بعد از بحث درباره تظاهرات بالینی ماراسموس و کواشیورکور، راجع به درمان سوء تغذیه بحث خواهیم کرد.

تشخیص SAM در شدیدترین اشکال آن ساده است؛ در اشکال خفیف تا متوسط، رهیافت معمول عبارت است از مقایسه وزن بدن برای قد مفروض با جداول استاندارد؛ سایر عوامل، شامل ارزیابی ذخایر چربی، توده ماهیچه ای، و پروتئین های سرمی، نیز سودمند می باشند. با از دست رفتن چربی، ضخامت



شکل ۱۷-۸ سوء تغذیه کودکی. (A) ماراسموس. به ازدست رفتن توده عضلانی و چربی زیر پوستی توجه کنید؛ به نظر می رسد که دست نسبت به بدن لاغر بسیار بزرگ تر است. (B) کواشیورکور. این شیرخوار خیز فراگیر را از خود نشان می دهد، که به صورت پف کردگی چهره، دست ها و پاها دیده می شود.

بیشتر از کاهش در کالری تام است (شکل ۱۷B-۸). این، شایع ترین شکل PEM دیده شده در کودکان آفریقایی است که بسیار زود از شیر گرفته شده اند و متعاقباً با یک رژیم غذایی منحصرأ کربوهیدراتی تغذیه می شوند (نام کواشیورکور از زبانی در کشور غنا گرفته شده است. این نام بیماری ای را در کودک توصیف می کند که بعد از به دنیا آمدن کودک دیگر ایجاد شده است). میزان شیوع کواشیورکور در کشورهای دچار رکود اقتصادی آسیایی جنوب شرقی نیز بالاست. اشکالی با شدت کمتر ممکن است در سراسر جهان در مبتلایان به حالت های اسهالی مزمن که در آنها پروتئین جذب نمی شود یا در مبتلایان به بیماری هایی که در آنها ازدست رفتن مزمن پروتئین رخ می دهد (مثلاً، آنترپاتی های از دست دهنده پروتئین، سندرم نفروتیک، یا پس از سوختگی های وسیع) رخ دهند. مواردی از کواشیورکور به دنبال مدهای زودگذر جایگزینی شیر توسط فرآورده های برنج در ایالات متحده دیده شده است.

برخلاف ماراسموس، محرومیت چشمگیر از پروتئین با از دست رفتن شدید بخش پروتئینی احشایی مرتبط بوده و هیپوآلبومینمی<sup>۱</sup> حاصله باعث خیز فراگیر یا وابسته به ثقل می گردد (شکل ۱۷-۸). وزن کودکان مبتلا به کواشیورکور شدید نوعاً

۸۰-۶۰٪ وزن طبیعی است. با این حال، ازدست دادن حقیقی وزن با افزایش احتباس مایع (خیز) پنهان می شود. باز هم برخلاف ماراسموس، مصونیت نسبی چربی زیرپوستی و توده ماهیچه ای وجود دارد. ازدست رفتن متوسط این بخش ها نیز ممکن است توسط خیز پنهان شود.

کودکان مبتلا به کواشیورکور ضایعات پوستی مشخص کننده ای به صورت نواحی متناوبی از هیپوپیگمانتاسیون، مناطقی از پوسته ریزی<sup>۲</sup>، و هیپوپیگمانتاسیون دارند که ظاهری شبیه به «رنگ پوسته شونده»<sup>۳</sup> ایجاد می نمایند. تغییرات مو عبارتند از ازدست رفتن کلی رنگ یا بروز نوارهای متناوبی از موی کم رنگ و تیره تر؛ بافت نازک و لخت؛ صاف شدن موها؛ و ازدست رفتن اتصال محکم به پوست سر. سایر ویژگی هایی که کواشیورکور را از ماراسموس متمایز می سازند عبارتند از وجود کبد چرب (ناشی از کاهش ساخت پروتئین های حامل لیپوپروتئین ها) و پیدایش آپاتی<sup>۴</sup>، بی قراری، و ازدست دادن اشتها. همانند ماراسموس، احتمال دارد که کمبود سایر ویتامین ها و نیز نقائص در ایمنی و

1 - hypoalbuminemia

2- desquamation

3- flaky paint

4- apathy

عقونت‌های ثانویه وجود داشته باشند. مورد اخیر حالت کاتابولیک را افزایش می‌دهد و بدین ترتیب یک چرخه معیوب سوءتغذیه به راه می‌اندازد. باید تأکید شود که ماراسموس و کواشیورکور دو انتهای یک طیف هستند، و همپوشانی چشمگیری بین آن دو وجود دارد.

### سوء تغذیه ثانویه

در ایالات متحده، سوءتغذیه ثانویه اغلب در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن در بیماران مسن طولانی‌مدت دیده می‌شود. تخمین زده می‌شود که بیش از ۵۰٪ افراد خانه‌های سالمندان در ایالات متحده سوءتغذیه دارند. کاهش وزن بیش از ۵۰٪ ناشی از سوءتغذیه، مرگ‌ومیر بیماران خانه‌های سالمندان را تا حدود ۵ برابر افزایش می‌دهد. شکل ویژه شدیدی از سوءتغذیه ثانویه، موسوم به کاشکسی، همراه با سرطان‌های پیشرفته مشاهده می‌شود (فصل ۶). ضعف و تحلیل در این حالت به قدری آشکار است که غالباً نشانه شومی از مرگ قریب‌الوقوع می‌باشد. با اینکه بی‌اشتهایی ممکن است تا حدودی توجیه‌گر این حالت باشد، ولی ممکن است کاشکسی قبل از کاهش اشتها بروز کند. علل زمینه‌ای پیچیده هستند ولی به نظر می‌رسد سیتوکین‌هایی که توسط سلول‌های سرطانی تولید می‌شود، و سیتوکین‌هایی (به خصوص TNF) که به عنوان قسمتی از پاسخ میزبان به سرطان‌های پیشرفته ترشح می‌شوند، در آن نقش داشته باشند. هر دو نوع این عوامل به طور مستقیم تخریب پروتئین‌های ماهیچه اسکلتی را تحریک می‌کنند. سیتوکین‌هایی مثل TNF نیز می‌توانند حرکت چربی از ذخایر لیپیدی را تحریک کنند.

### ریخت‌شناسی

تغییرات آناتومیک اصلی در PEM عبارتند از (۱) عدم رشد؛ (۲) خیز محیطی در کواشیورکور؛ و (۳) ازدست‌رفتن چربی بدن و آتروفی ماهیچه‌ای، که در ماراسموس بارزتر می‌باشند.

**کبد** در کواشیورکور، اما نه در ماراسموس، بزرگ و چرب است؛ سیروز سوار شده بر آن نادر است. در کواشیورکور (در ماراسموس به ندرت) **روده کوچک** نشان‌دهنده کاهش در نمایه<sup>۱</sup> میتوزی در کریپتهای غدد می‌باشد، که این امر با آتروفی مخاطی و ازدست‌رفتن پرزها و پرزهای ریز مرتبط است. در این قبیل موارد، ازدست‌رفتن همزمان آنزیم‌های روده کوچک رخ می‌دهد و در بیشتر موارد خود را به صورت کمبود دی‌ساکاریداز

نشان می‌دهد. از این رو، شیرخواران مبتلا به کواشیورکور عدم تحمل نسبت به لاکتات دارند و در ابتدا ممکن است به خوبی به یک رژیم غذایی قوی مبتنی بر شیر پاسخ ندهند. در صورت درمان، تغییرات مخاطی برگشت‌پذیر هستند. مغز استخوان، هم در کواشیورکور و هم در ماراسموس ممکن است، عمدتاً به علت کاهش تعداد پیش‌سازهای سلول سرخ، هیپوپلاستیک باشد. بدین ترتیب، کم‌خونی معمولاً وجود دارد، که در بیشتر موارد کم‌خونی میکروسیستی و هیپوکرومیک است، اما وجود همزمان کمبود فولات ممکن است به بروز یک کم‌خونی مختلط میکروسیستی - ماکروسیستی منجر شود.

برخی مشاهده‌گران گزارش کرده‌اند که مغز در شیرخواران به دنیا آمده از مادران دچار سوءتغذیه و در شیرخوارانی که طی ۱ یا ۲ سال اول عمر دچار PEM می‌شوند نشان‌دهنده آتروفی مغزی، کاهش تعداد نورون‌ها، و اختلال در میلینیزه‌شدن ماده سفید می‌باشد.

بسیاری از تغییرات دیگر ممکن است وجود داشته باشند، شامل (۱) آتروفی تیموس و لنفوئید (که در کواشیورکور بارزتر از ماراسموس است)، (۲) تغییرات آناتومیک القاء شده توسط عفونت‌های متناوب، به ویژه با همه انواع کرم‌ها و انگل‌های آندمیک، و (۳) کمبود سایر مواد مغذی مورد نیاز از قبیل ید و ویتامین‌ها.

### بی‌اشتهایی عصبی و پراشتهایی

بی‌اشتهایی عصبی عبارت است از گرسنگی خود القاء شده که منجر به کاهش چشمگیر وزن می‌شود؛ پراشتهایی<sup>۲</sup> وضعیتی است که در آن بیمار در غذا خوردن افراط کرده و سپس ایجاد استفراغ می‌نماید. پراشتهایی عصبی از بی‌اشتهایی عصبی شایع‌تر است و پیش‌آگهی بهتری به همراه دارد. تخمین زده می‌شود که در ۱-۲٪ زنان و ۰/۱٪ مردان و در سن میانگین شروع ۲۰ سال اتفاق می‌افتد. بی‌اشتهایی عصبی در زنان جوانی که سابقاً سالم بوده‌اند و دچار وسواس لاغر شدن یا لاغر ماندن شده‌اند ایجاد می‌شود.

یافته‌های بالینی موجود در بی‌اشتهایی عصبی عموماً مشابه یافته‌های موجود در SAM شدید هستند. به علاوه، اثرات آن بر دستگاه غدد درون‌ریز برجسته می‌باشند. آموره، که ناشی از

2- bulimia

1- index

- چربی به خوبی در مجرای گوارش جذب نشوند (فصل ۱۵).
- برخی ویتامین‌ها می‌توانند به طور درون‌زاد ساخته شوند – ویتامین D از استروئیدهای پیش‌ساز، ویتامین K و بیوتین توسط فلورمیکروبی روده، و نیاسین از تریپتوفان که یک اسید آمینه ضروری است. علی‌رغم این سنتز درون‌زاد، تأمین ویتامین‌ها در رژیم غذایی برای حفظ سلامتی لازم است.
- کمبود ویتامین‌ها ممکن است اولیه (با خاستگاه رژیم غذایی) یا ثانویه (به علت اختلالاتی در جذب روده‌ای، حمل در خون، ذخیره بافتی، یا تبدیل متابولیک) باشند.

در بخش‌های زیر، حالت‌های کمبود ویتامین‌های A، D، و C با تفصیل اندکی شرح داده می‌شوند، چراکه عواقب ریخت‌شناسی آنها دامنه گسترده‌ای دارد، و سپس توضیح گذرا و فهرست‌واری از بقیه ویتامین‌ها (E، K، و مجموعه B) و برخی از املاح ضروری ارائه می‌شود، چون پی‌آمدهای ریخت‌شناسی که در حالت‌های کمبود این عناصر مشاهده می‌شوند از پیچیدگی کمتری برخوردارند.

### ویتامین A

عملکردهای اصلی ویتامین A عبارتند از حفظ بینایی طبیعی، تنظیم رشد و تمایز سلول، و تنظیم متابولیسم لیپید. ویتامین A نام ژنریک گروهی از ترکیبات محلول در چربی است که شامل رتینول، رتینال و اسید رتینوئیک می‌شود و همگی فعالیت‌های بیولوژیک مشابهی دارند. رتینول نام شیمیایی ویتامین A است. این شکل، شکل انتقالی ویتامین A است و به‌صورت استورنتیول شکل ذخیره‌ای نیز محسوب می‌شود. یک عبارت بسیار مورد استفاده رتینوئید است که به ترکیبات طبیعی و شیمیایی مرتبط با ساختار ویتامین A اطلاق می‌شود، اما این ترکیبات الزاماً دارای فعالیت ویتامین A نمی‌باشند. منابع غذایی مهم ویتامین A حیوانی هستند (مثلاً، جگر، ماهی، تخم‌مرغ و سایر پرندگان، شیر، کره). سبزیجات سبز برگ‌دار و زرد از قبیل هویج، کدو، و اسفناج، تأمین‌کننده مقادیر زیادی از کاروتنوئیدها هستند، که بسیاری از آنها پیش‌ویتامین‌هایی هستند که می‌توانند در بدن موجود زنده به ویتامین A فعال متابولیزه شوند؛ کاروتینوئیدها ۳۰٪ ویتامین A رژیم غذایی را تشکیل می‌دهند و مهم‌ترین آنها بتا-کاروتن است که به ویتامین A تبدیل می‌شود. رژیم توصیه شده مجاز برای ویتامین A توسط معادل‌های رتینول آن عرضه

کاهش ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)<sup>۱</sup> و متعاقب آن کاهش ترشح هورمون لوتئینیزه‌کننده (LH)<sup>۲</sup> و هورمون محرک فولیکول (FSH)<sup>۳</sup> می‌باشد، به قدری شایع است که وجود آن یک ویژگی مسجل‌کننده تشخیص این اختلال می‌باشد. سایر یافته‌های شایع، که مربوط به کاهش رهاسازی هورمون تیروئید می‌باشند، عبارتند از عدم تحمل سرما، برادی‌کاردی، یبوست، و تغییراتی در پوست و مو. علاوه بر این موارد، دهیدراسیون و اختلالات الکترولیت‌ها نیز یافته‌های شایعی هستند. پوست خشک و پوسته پوسته می‌شود و ممکن است به علت وجود کاروتن بیش از حد در خون زرد رنگ باشد. موی بدن ممکن است افزایش یابد اما معمولاً نازک و کم رنگ (لانگو)<sup>۴</sup> است. تراکم استخوانی، به احتمال زیاد به علت پایین بودن سطوح استروژن (که تسریع پوکی استخوان یائسگی را تقلید می‌نمایند) کاهش می‌یابد. همان‌گونه که در PEM شدید انتظار می‌رود، کم‌خونی، لنفوپنی، و هیپوآلبومینمی ممکن است وجود داشته باشند. یکی از عوارض عمده بی‌اشتهایی عصبی افزایش استعداد ابتلا به آریتمی و مرگ ناگهانی قلبی است، که به احتمال زیاد ناشی از هیپوکالمی می‌باشد.

در پراشتهایی، افراط در غذا خوردن یک امر عادی است. مقادیر عظیمی از غذا، عمدتاً کربوهیدرات‌ها، بلعیده می‌شوند، فقط به این منظور که به دنبال آن ایجاد استفراغ انجام شود. هرچند بی‌نظمی‌های قاعدگی شایعند، اما آمنوره در کمتر از ۵۰٪ از مبتلایان به پراشتهایی رخ می‌دهد، که این امر احتمالاً به علت آن است که وزن و سطوح گنادوتروپین نزدیک به حد طبیعی حفظ می‌شوند. عوارض پزشکی عمده مربوط به القاء مستمر استفراغ می‌شوند و عبارتند از (۱) اختلالات الکترولیتی (هیپوکالمی)، که بیمار را مستعد ابتلا به آریتمی‌های قلبی می‌نمایند؛ (۲) آسیب‌رسانیون ریوی محتویات معده؛ و (۳) پارگی مری و کاردیای معده. به هر حال این سندرم هیچ علامت و نشانه‌ای ندارد و تشخیص براساس ارزیابی روانی بیمار انجام می‌گیرد.

### کمبود ویتامین‌ها

قبل از این که عملکرد ویتامین‌ها و نتایج کمبودشان را به صورت جداگانه خلاصه کنیم، بعضی موارد کلی به ترتیب ذکر می‌شوند:

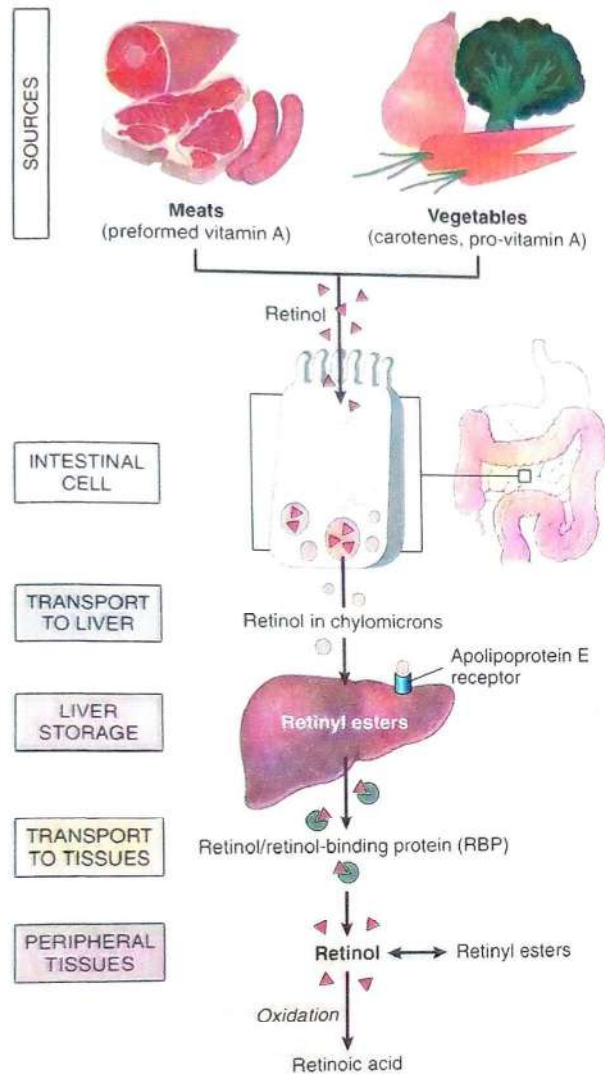
- **سیندره ویتامین برای سلامتی ضروری می‌باشند؛ چهار تا از آنها – A، D، E، K – محلول در چربی بوده و بقیه محلول در آب می‌باشند.** تمایز میان ویتامین‌های محلول در چربی و محلول در آب حائز اهمیت است، چرا که هرچند ویتامین‌های محلول در چربی با سهولت بیشتری در بدن ذخیره می‌شوند، اما احتمال دارد که در اختلالات سوء جذب

1- gonadotropin-releasing hormone

2- luteinizing hormone

3- follicle-stimulating hormone

4- lanugo



شکل ۱۸-۸ متابولیسم ویتامین A.

- فعال کردن تمایز سلول‌های تخصص‌یافته اپی‌تلیال و ویتامین A نقش مهمی در تمایز منظم اپی‌تلیوم ترشح‌کننده موکوس ایفا می‌کند؛ هنگامی که یک حالت کمبود وجود دارد، این اپی‌تلیوم دستخوش متاپلازی سنگفرشی و تمایز به یک اپی‌تلیوم کراتینه‌شونده می‌شود. فعال کردن گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RARها) توسط لیگاندشان منجر به رهاسازی سرکوب‌کننده‌ها و تولید اجباری هترودیمرهایی با گیرنده رتینوئید دیگری به نام گیرنده رتینوئیک X (RXR)

- 1- Ito
- 3- rhodopsin
- 5- all-trans retinal

- 2- retinol binding
- 4- iodopsin

می‌شوند و شامل ویتامین A و بتا-کاروتن می‌باشد. هضم و جذب کاروتن‌ها و رتینوئیدها مستلزم وجود صفرا، و آنزیم‌های لوزالمعده، می‌باشد. رتینول (به صورت استر رتینول وارد بدن می‌شود) و بتاکاروتن از دیواره روده جذب می‌شوند و در آنجا  $\beta$ -کاروتن به رتینول تبدیل می‌شود (شکل ۱۸-۸). سپس رتینول به شیلومیکرون‌ها انتقال می‌یابد. جذب در سلول‌های کبدی از طریق گیرنده آپولیوپروتئین E صورت می‌گیرد. بیش از ۹۰٪ از ذخائر ویتامین A بدن در کبد، عمدتاً در سلول‌های ستاره‌ای اطراف سینوزوئیدی (ایتو)<sup>۱</sup>، ذخیره می‌شوند. در افراد طبیعی که یک رژیم غذایی کافی مصرف می‌کنند، این ذخائر برای محرومیتی به مدت دست‌کم ۶ ماه کافی می‌باشند. استرهای رتینول در کبد ذخیره و آماده می‌شوند و قبل از اینکه آزاد شوند به پروتئین اختصاصی متصل‌شونده به رتینول<sup>۲</sup> (RBP) ساخته شده در کبد، اتصال می‌یابند. برداشت رتینول و RBP در بافت محیطی به گیرنده‌های سطح سلولی RBP بستگی دارد. بعد از برداشت توسط سلول‌ها، رتینول آزاد می‌شود و RBP به خون باز یافت می‌شود. ممکن است رتینول در بافت‌های محیطی به صورت رتینیل استر ذخیره شود یا به شکل رتینوئیک اسید اکسید گردد.

کارکرد. در آدمی، کارکردهایی از ویتامین A که به بهترین وجه مشخص شده‌اند به قرار زیر می‌باشند:

- حفظ بینایی طبیعی در نور کم. چهار شکل از رنگدانه‌های حاوی ویتامین A در فرآیند بینایی دخالت دارند: رودوپسین<sup>۳</sup> موجود در استوانه‌ها، که حساسترین رنگدانه نسبت به نور بوده و بنابراین در نور کم حائز اهمیت است، و سه رودوپسین<sup>۴</sup> در سلول‌های مخروطی، که هر یک از آنها به رنگ‌هایی اختصاصی در نور زیاد پاسخ می‌دهند. ساخت رودوپسین از رتینول مستلزم (۱) اکسیداسیون به رتینال تمام ترانس<sup>۵</sup>، (۲) ایزومریزاسیون به ۱۱-سیس-رتینال، و (۳) برهم‌کنش اپسین، جهت تشکیل رودوپسین می‌باشد. یک فوتون نوری باعث ایزومریزاسیون ۱۱-سیس-رتینول به رتینال تمام ترانس می‌شود و سلسله‌ای از تغییرات ساختاری در رودوپسین رخ می‌دهد که پیام بینایی را ایجاد می‌کند. در این فرآیند یک تکافه عصبی ایجاد می‌شود (از طریق ایجاد تغییراتی در پتانسیل غشاء) که از طریق نوروها از شبکه به مغز انتقال می‌یابد. طی سازگاری با تاریکی قسمتی از رتینال تمام ترانس مجدداً به ۱۱-سیس-رتینال تبدیل می‌شود، اما اکثر آن احیاء و به رتینول تبدیل شده و در شبکه گم می‌شود، که این امر حکم به لزوم دریافت مستمر رتینول می‌دهد.

زیستی زیادی شامل تأثیر بر تکامل جنینی، تمایز سلولی، تکثیر و سوخت‌وساز چربی دارند.

رتینوئیدها در بالین برای درمان اختلالات پوستی مانند آکنه شدید و انواع خاصی از پسوریازیس، و همچنین برای درمان لوسمی پرومیلوسیتیک حاد استفاده می‌شوند. همان‌گونه که در فصل ۶ بحث شد، رتینوئیک اسید تمام ترانس، از طریق توانایی‌اش در اتصال به پروتئین اتصال  $PML-RAR\alpha$  که مشخصه این نوع از سرطان است، منجر به تمایز و در نتیجه آپوپتوز سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتیک حاد می‌شود.

حالات کمبود ویتامین A در سراسر جهان یا بر اساس تغذیه کمتر از حد عمومی و یا به صورت یک کمبود شرطی در میان افرادی که به هر علت دچار سوء جذب چربی‌ها هستند، رخ می‌دهد. در کودکان، ذخایر ویتامین A به دنبال عفونت تخلیه می‌گردد و جذب ویتامین نیز در نوزادان تازه متولد شده اندک است. در بالغین بیماری‌هایی که سندرم‌های سوءجذب از جمله سلیاک، کرون یا کولیت دارند دچار کمبود ویتامین A و سایر ویتامین‌های محلول در چربی می‌شوند. جراحی bariatric و در افراد مسن استفاده مداوم از روغن معدنی به عنوان ملین سبب کمبود خواهد شد. اثرات متعدد کمبود ویتامین A در ادامه بحث خواهند شد.

- همانطور که قبلاً نیز ذکر شد، ویتامین A جزیی از رودوپسین و سایر رنگدانه‌های بینایی است. بنابراین یکی از اولین تظاهرات کمبود ویتامین A اختلال بینایی، به ویژه در نور کم (شب‌کورگی) می‌باشد.
- سایر اثرات کمبود ویتامین A مربوط به نقش این ویتامین در حفظ تمایز سلول‌های اپی‌تلیال است (شکل ۱۹-۸). کمبود دائمی سبب یک سری تغییرات می‌شود که با متاپلازی اپی‌تلیوم و کراتینیزاسیون خود را نشان می‌دهند. خطرناک‌ترین عارضه در چشم‌ها رخ می‌دهد و گزروفتمالی (چشم خشک) نامیده می‌شود. نخست، همچنان که اپی‌تلیوم طبیعی اشکی و ترشح‌کننده موکوس توسط اپی‌تلیوم کراتینیزه شده جایگزین می‌شود، خشکی ملتحمه (گزروز)<sup>۲</sup> وجود دارد. به دنبال این امر تجمع خرده‌ریزه کراتینی در پلاک‌های کوچک کدر (لکه‌های بیتو)<sup>۳</sup> و، در نهایت، خوردگی و ساییدگی سطوح ناصاف شده قرنیه‌ای همراه با نرم‌شدگی و تخریب قرنیه (کراتومالاسی)<sup>۴</sup> و کوری کامل رخ می‌دهند.

می‌شود. هر دوی RAR و RXR، سه ایزوفرم X، B، و Y دارند. هترودیم‌های RAR/RXR به عناصر پاسخ اسید رتینوئیک موجود در نواحی تنظیمی ژن‌های رمزگذاری‌کننده گیرنده‌های عوامل رشد، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، و پروتئین‌های ترشحی متصل می‌شوند. رتینوئیدها از طریق این اثرات، رشد و تمایز سلولی، کنترل چرخنده سلولی، و سایر پاسخ‌های زیستی را تنظیم می‌کنند. اسید رتینوئیک تمام ترانس (ATRA) مشتق قوی ویتامین A است که اثرات تنظیم‌کننده تمایز سلول‌های میلوئید خود را با اتصال به گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RARs) ایفا می‌کند.

- اثرات متابولیک رتینوئیدها. باور بر این است که RXR توسط ۹-سیس رتینوئیک اسید فعال می‌شود و می‌تواند هترودیم‌هایی با سایر گیرنده‌های هسته‌ای (مانند گیرنده‌های دخیل در متابولیسم دارد، PPAR<sup>۱</sup>ها، و گیرنده‌های ویتامین D تشکیل دهد. PPARها تنظیم‌کننده‌های کلیدی متابولیسم اسید چرب (شامل اکسیداسیون اسید چرب در چربی و عضله، چربی‌زایی، و متابولیسم لیپوپروتئین) می‌باشند. ارتباط بین RXR و PPARy توضیحی برای اثرات متابولیک رتینوئیدها بر چربی‌زایی فراهم می‌کند.
- بهبود ایمنی نسبت به عفونت‌ها. ویتامین A در مقاومت میزبان در برابر عفونت‌ها نقش ایفا می‌نماید. مکمل‌های ویتامین A، مرگومیر و ناتوانی ایجاد شده به علت برخی از اشکال اسهال را کاهش می‌دهند. به‌طور مشابه دریافت آن به صورت مکمل در کودکان دچار سرخک سنین قبل از دبستان، به خصوص آنها که سوءتغذیه دارند می‌تواند مرگومیر و عوارض بیماری مثل آسیب چشمی و کوری را کاهش دهد. تأثیرات ویتامین A بر عفونت‌ها احتمالاً ناشی از توانایی آن در تحریک سیستم ایمنی (با مکانیسم‌هایی شناخته نشده) است. عفونت‌ها می‌توانند فراهمی‌زیستی ویتامین A را احتمالاً با تحریک پاسخ حاد کاهش دهند. تحریک پاسخ حاد باعث جلوگیری از ساخت RBP در کبد می‌شود. کاهش ساخت RBP کبدی باعث کاهش در رتینول در گردش و در نتیجه کاهش فراهمی بافتی ویتامین A می‌شود. اثر مفید ویتامین A در بیماری‌های اسهالی ممکن است با ماندگاری یکپارچگی و بازسازی اپی‌تلیوم روده مرتبط باشد.

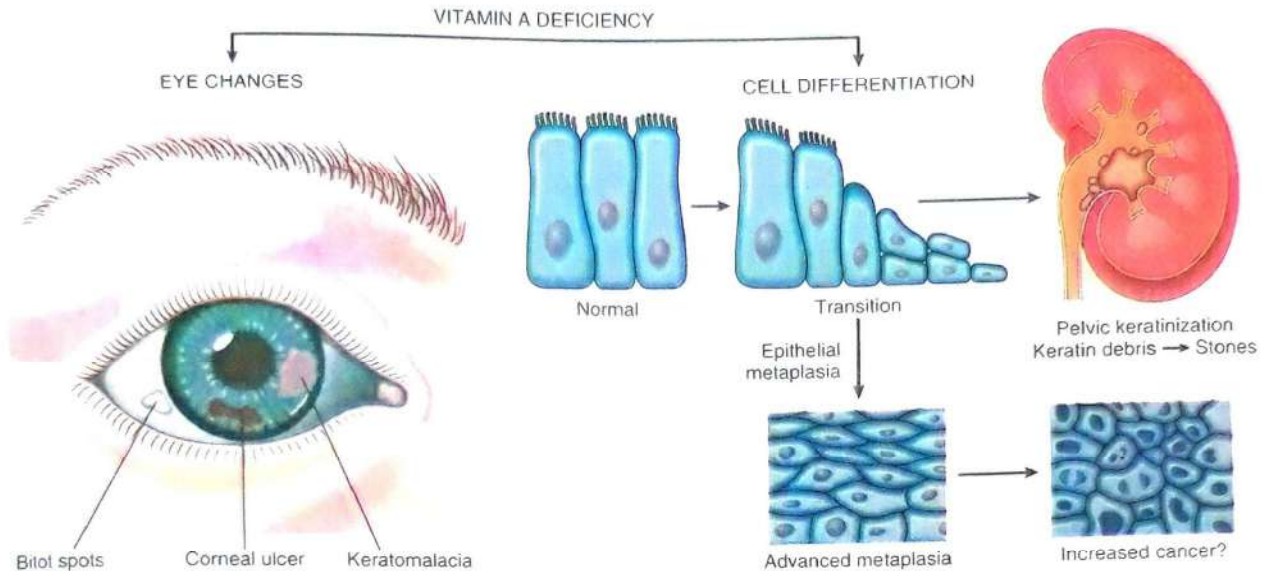
به علاوه، معلوم شده است که رتینوئیدها، بتا-کاروتن، و برخی کاروتنوئیدهای مرتبط به عنوان عوامل محافظت‌کننده در برابر نور و ضد اکسیدکننده عمل می‌نمایند. رتینوئیدها تأثیرات

1- peroxisome proliferator-activated receptors

2- xerosis

3- Bitot's spots

4- keratomalacia



شکل ۱۹-۸ کمبود ویتامین A. پیامدهای عمده آن در چشم و ایجاد متاپلازی کراتینیزه کننده سطوح تخصص یافته اپی تلیال. و نقش احتمالی آن متاپلازی اپی تلیال. شبکوری و نقص ایمنی به تصویر کشیده شده اند.

سکنه کشتی پس از مصرف کبد خرس قطبی دچار علائم شدند. به یاد داشته باشید همیشه در رژیم غذایی باید جانب اعتدال را نگه داشت و نیز بدانید که مسمومیت حاد ویتامین A در کسانی که از کبد وال، کوسه و حتی ماهی تن استفاده کرده اند، رخ داده است.

نشانه ها و علائم بالینی هیپرویتامینوز حاد A عبارتند از سردرد، استفراغ، بهت<sup>۱</sup> و خیز پای<sup>۲</sup>؛ نشانه هایی که مطرح کننده تومور مغزی هم می باشند. مسمومیت مزمن با کاهش وزن، بی اشتها، تهوع، استفراغ و درد استخوان و مفصل در ارتباط است. اسید رتینوئیک تولید استئوکلاست ها و فعالیت آنها را تحریک کرده و این امر سبب افزایش جذب استخوان و بالارفتن خطر شکستگی می شود. هرچند رتینوئیدهای صنعتی مورد استفاده جهت درمان آکنه با عوارض فوق الذکر مرتبط نمی باشند، اما به علت یک افزایش کاملاً اثبات شده در میزان بروز ناهنجاری های مادرزادی باید از به کارگیری آنها در آبستنی اجتناب شود.

#### ویتامین D

کارکرد اصلی ویتامین محلول در چربی D عبارت است از حفظ سطوح پلاسمایی طبیعی کلسیم و فسفر برای پشتیبانی از عملکردهای متابولیک، آبی شدن استخوان و هدایت عصبی

• علاوه بر اپی تلیوم چشمی، اپی تلیوم پوشاننده گذرگاه های هوایی فوقانی و مجرای ادراری نیز توسط سلول های سنگفرشی کراتینیزه شونده جایگزین می شوند (متاپلازی سنگفرشی). از دست رفتن اپی تلیوم موکوسی - مژکی راه های هوایی زمینه را برای بروز عفونت های ریوی ثانویه مهیا کرده، و کنده شدن و ریزش خرده ریزه کراتینی در مجرای ادراری فرد را مستعد ابتلا به سنگ های کلیه و مثانه می نماید. هیپرپلازی و هیپرکراتینیزاسیون اپی درم همراه با بسته شدن مجاری غدد ضمیمه پوستی ممکن است درماتوز فولیکولی یا پاپولی ایجاد نماید.

• یک پیامد بسیار وخیم دیگر آویتامینوز A عبارت است از کمبود ایمنی. این اختلال در ایمنی منجر به بالاتر رفتن میزان مرگومیر در اثر عفونت های شایع از قبیل سرخک، پنومونی، و اسهال عفونی می شود. در قسمت هایی از جهان که کمبود ویتامین A شایع است، دادن مکمل های غذایی مرگومیر را به میزان ۲۰٪ تا ۳۰٪ کاهش می دهد.

مسمومیت ویتامین A. مازاد ویتامین A، هم در کوتاه مدت و هم در دراز مدت، ممکن است تظاهرات سمی ایجاد نماید، این موضوع به علت مصرف مقادیر بسیار زیادی که توسط برخی فروشگاه های غذاهای بهداشتی تبلیغ می شود، مقداری نگرانی ایجاد می کند. هیپرویتامینوز A اولین بار در سال ۱۵۹۷ در مورد گریت دو ویر، ناخدای کشتی توصیف شد. وی و چند تن از دیگر

1- stupor

2- papilledema

- هیپوکلسمی، ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) را، که به نوبه خود تبدیل 25-OH-D به  $1,25-(OH)_2-D$  را از طریق فعال کردن  $\alpha_1$ -هیدروکسیلاز تقویت می‌کند، تحریک می‌نماید.
- هیپوفسفاتمی به طور مستقیم  $\alpha_1$ -هیدروکسیلاز را فعال کرده و بدین ترتیب تشکیل  $1,25-(OH)_2-D$  را افزایش می‌دهد.
- در یک حلقه پس‌خوراند، افزایش سطوح  $1,25-(OH)_2-D$  ساخت این متابولیت را از طریق مهار کنش  $\alpha_1$ -هیدروکسیلاز، در حد پایین تنظیم می‌نماید، و کاهش سطوح اثر متضاد آن را دارد.

کارکرد  $1,25-(OH)_2-D$  همانند سایر هورمون‌های استروئیدی و رتینوئیدها، از طریق اتصال به یک گیرنده هسته‌ای با میل ترکیبی بالا عمل می‌نماید، که به نوبه خود به ردیف‌های تنظیمی DNA متصل شده، نسخه‌برداری از ژن‌های هدف به خصوصی را القاء می‌کند گیرنده‌های  $1,25-(OH)_2-D$  در اکثر سلول‌های هسته‌دار بدن وجود دارند و پیام‌هایی ایجاد می‌کنند که باعث فعالیت‌های متعدد زیستی (غیر از آنهایی که در هومئوستاز کلسیم و فسفر دخیل‌اند) می‌شوند؛ با این حال شناخته‌شده‌ترین عملکرد ویتامین D مرتبط با حفظ سطوح پلاسمایی کلسیم و فسفر از طریق روده، استخوان‌ها و کلیه‌ها است (شکل ۲۰-۸).

شکل فعال ویتامین D:

- جذب روده‌ای کلسیم را از طریق افزایش انتقال کلسیم در انتروسیته‌ها تحریک می‌کند.
- بازجذب کلسیم در لوله‌های دیستال کلیه را تحریک می‌نماید.
- با  $PTH$  در تنظیم کلسیم خون همکاری می‌کند. این تنظیم از طریق افزایش لیگاند RANK روی استئوبلاست‌ها که گیرنده‌های RANK را بر روی پیش‌سازهای استئوکلاست فعال می‌کنند، اتفاق می‌افتد. فعال شدن RANK پیغام‌هایی ایجاد می‌کند که تمایز استئوکلاست و فعالیت جذبی استخوان را افزایش می‌دهند (فصل ۲۱).
- افزایش مینرالیزاسیون استخوان. ویتامین D برای استخوانی شدن ماتریکس استخوانی و غضروف اپی‌فیزی در زمان ایجاد استخوان‌های دراز و مسطح مورد نیاز است. حدس زده می‌شود که استئوبلاست‌ها پروتئین استئوکالین متصل‌شونده به کلسیم (که رسوب کلسیم را افزایش می‌دهد) را تولید می‌کنند.

شایان ذکر است که اثرات ویتامین D بر استخوان به سطوح پلاسمایی کلسیم بستگی دارد. از طرفی در وضعیت هیپوکلسمی،

عضلانی. در این سمت، ویتامین D برای جلوگیری از بیماری‌های استخوانی راشیتیزم<sup>۱</sup> (در کودکان در حال رشدی که اپی‌فیزهایشان هنوز بسته نشده‌اند) و استئومالاسی<sup>۲</sup> (در بزرگسالان) و تتانی ناشی از هیپوکلسمی لازم است. از جهت تتانی، ویتامین D غلظت مناسب کلسیم یونیزه موجود در بخش مایع برون سلولی را حفظ می‌کند. کافی نبودن کلسیم یونیزه موجود در مایع برون سلولی منجر به تحریک مداوم ماهیچه می‌شود، که این امر به حالت تحریک مداوم ماهیچه (تتانی) منتهی می‌گردد. در اینجا ما توجه خود را بر کارکرد ویتامین D در تنظیم سطوح کلسیم سرم متمرکز خواهیم کرد.

متابولیسم. منبع اصلی ویتامین D برای انسان‌ها، سنتز درون‌زاد آن در پوست از طریق تبدیل فتوشیمیایی یک ماده پیش‌ساز به نام ۷-دهیدروکلسترول است که به وسیله انرژی حاصل از نور فرابنفش (UV) خورشید یا منابع مصنوعی مولد این اشعه انجام می‌شود. این ترکیب تحت تأثیر اشعه به کله‌کلیف‌رول (ویتامین  $D_3$  برای راحتی همان vitD نامیده می‌شود) تبدیل می‌شود. تحت شرایط معمولی تماس با نور خورشید، حدود ۹۰٪ ویتامین D مورد نیاز به طور درون‌زاد از ۷-دهیدروکلسترول موجود در پوست مشتق می‌شود. با این حال، افراد سیاه‌پوست ممکن است سطوح تولید ویتامین D کمتری به علت پیگمانتاسیون ملانین داشته باشند (که بهای کمی برای حفاظت در برابر سرطان‌های ایجاد شده به علت UV است). درصد کم باقیمانده باید از منابع غذایی از قبیل ماهی‌های آب‌های عمیق، گیاهان، و غلات، به دست آورده شود. در منابع گیاهی، ویتامین D به شکل پیش‌ساز خود (ارگوسترول) وجود دارد، که در بدن به ویتامین D تبدیل می‌شود.

متابولیسم ویتامین D را می‌توان به صورت زیر نشان داد (شکل ۲۰-۸):

۱. جذب ویتامین D همراه با سایر چربی‌ها در روده یا ساخت آن از پیش‌سازهای موجود در پوست.
۲. اتصال به یک  $\alpha_1$ -گلوبولین پلاسمایی (پروتئین متصل‌شونده به ویتامین D)، و حمل به کبد.
۳. تبدیل به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D ( $25-OH-D$ ) توسط ۲۵-هیدروکسیلاز موجود در کبد.
۴. تبدیل  $25-OH-D$  به  $1,25-(OH)_2-D$  توسط  $\alpha_1$ -هیدروکسیلاز موجود در کلیه؛ این ماده از نظر بیولوژیک فعال‌ترین شکل ویتامین D است.

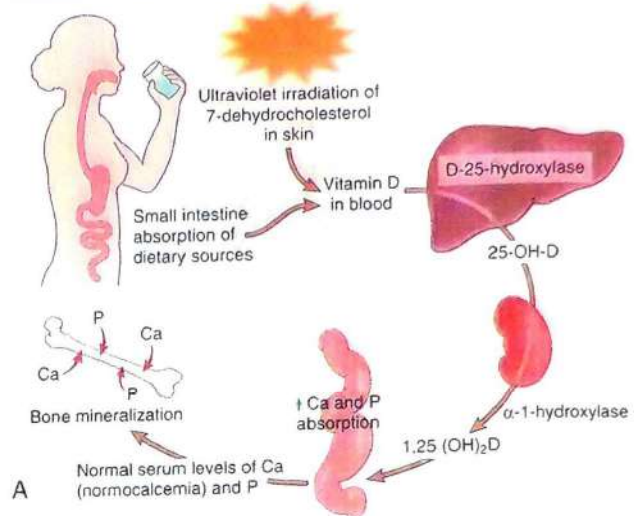
تولید  $1,25-(OH)_2-D$  توسط کلیه از طریق سه مکانیسم تنظیم می‌شود:

## حالت‌های کمبود

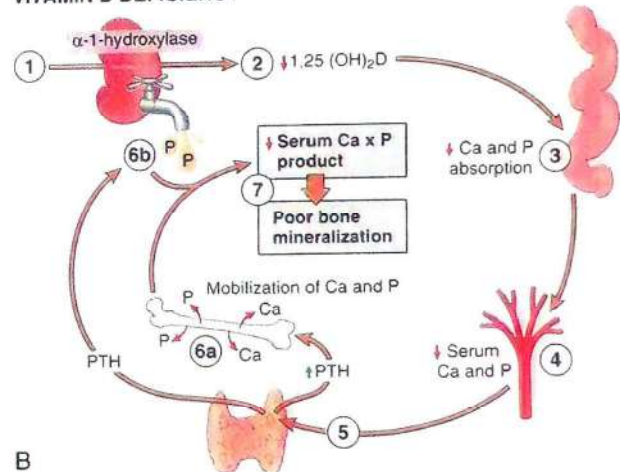
راشیتسم در کودکان در حال رشد و استئومالاسی در بزرگسالان، بیماری‌های اسکلتی منتشره در سراسر جهان هستند. این بیماری‌ها ممکن است در نتیجه کمبودهای کلسیم و ویتامین D رژیم غذایی رخ دهند، ولی احتمالاً عامل مهم‌تر بروز آنها تماس محدود با نور خورشید است (مثلاً به دلیل حجاب سنگین زنان، کودکان مادران مبتلا به کمبود ویتامین D یا نوزادان مادران چندان که به دلیل شیردهی دچار کمبود ویتامین D هستند یا سایر مناطق شمالی که بهره‌ی زیادی از نور خورشید نمی‌برند). سایر علل کمتر شایع راشیتسم و استئومالاسی اختلالات کلیوی ایجادکننده کاهش ساخت  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  یا دفع فسفات و اختلالات سوءجذب هستند. اگرچه راشیتسم و استئومالاسی به ندرت در افراد غیر از گروه پرخطر رخ می‌دهد، اشکال خفیف‌تر کمبود ویتامین D (که نارسایی ویتامین D نامیده می‌شود) دچار ازدست رفتن استخوان و شکستگی لگن در دوران پیری می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که امکان دارد ویتامین D برای جلوگیری از دمیترالیزاسیون استخوان‌ها اهمیت داشته باشد. در حال حاضر روشن شده که دیگرگونگی‌های ژنتیکی مشخص‌شده‌ای از گیرنده‌های ویتامین D با از دست دادن سریع مواد معدنی در طی پیر شدن و انواع خاصی از استئوپروز فامیلی ارتباط دارند (فصل ۲۱).

کمبود ویتامین D، صرف‌نظر از اساس آن، معمولاً باعث هیپوکلسمی می‌شود. هنگامی که هیپوکلسمی رخ می‌دهد تولید PTH افزایش می‌یابد، که  $(1-\alpha_1)$  هیدروکسیلاز کلیوی را فعال می‌سازد و بدین ترتیب مقدار ویتامین D فعال و جذب کلسیم را افزایش می‌دهد؛ (۲) کلسیم را از استخوان بسیج می‌کند؛ (۳) دفع کلیوی کلسیم را کاهش می‌دهد؛ و (۴) دفع کلیوی فسفات را افزایش می‌دهد. بدین ترتیب، سطح سرمی کلسیم به نزدیک حد طبیعی برگردانده می‌شود، اما هیپوفسفاتی ادامه می‌یابد، و بنابراین ته‌نشینی مواد معدنی در استخوان دچار اختلال می‌شود. درک تغییرات ریخت‌شناختی موجود در راشیتسم و استئومالاسی با خلاصه کوتاهی از تکامل و حفظ طبیعی استخوان تسهیل می‌شود. تکامل استخوان‌های مسطح موجود در استخوان‌بندی مستلزم استخوانی‌شدن درون غشائی است، در حالی که تشکیل استخوان‌های بلند لوله‌ای معرف استخوانی‌شدن آندوکوندال (داخل غضروفی) است. در تشکیل درون غشائی استخوان، سلول‌های مزانشیمی مستقیماً به استئوبلاست‌ها تمایز می‌یابند، که بستر کلاژنی استئوئید را که کلسیم روی آن ته‌نشین می‌شود می‌سازند. برعکس، در استخوانی‌شدن آندوکوندال، مواد معدنی موقتاً در غضروف در حال رشد موجود در محل صفحات اپی‌فیزی ته‌نشین شده و

## NORMAL VITAMIN D METABOLISM

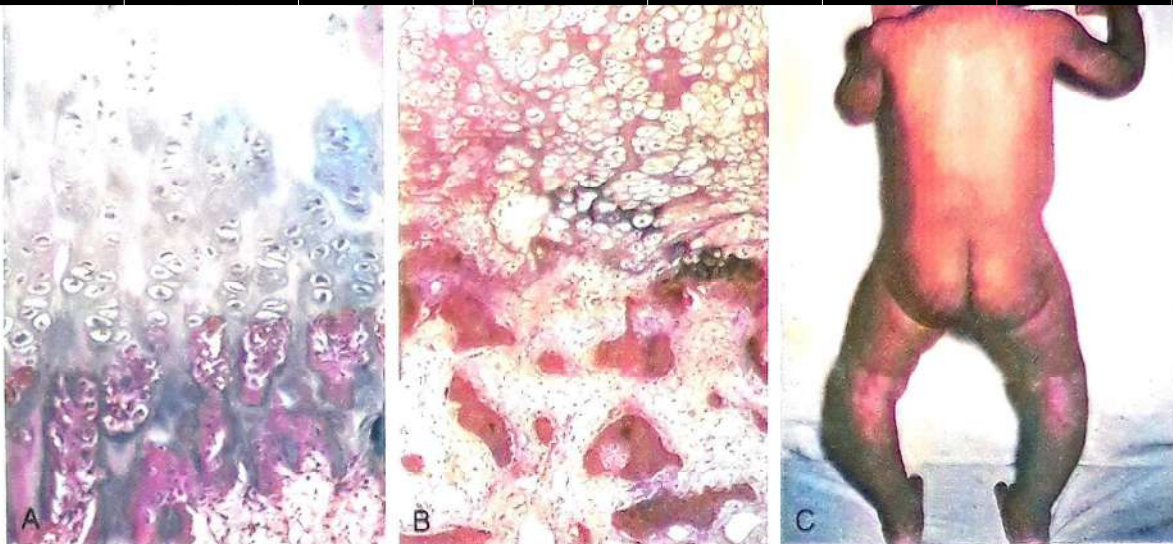


## VITAMIN D DEFICIENCY



شکل ۲۰-۸ (A) طرح متابولیسم طبیعی ویتامین D. (B) کمبود ویتامین D. سوپسترای کافی برای هیدروکسیلازکلیوی وجود ندارد (۱)، که این امر باعث کمبود  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (۲)، و جذب ناقص کلسیم و فسفر از روده (۳)، همراه با افت بعدی در سطوح سرمی هردوی آنها (۴) می‌شود. هیپوکلسمی غدد پاراتیروئید را فعال کرده (۵)، و باعث بسیج شدن کلسیم و فسفر از استخوان می‌شود (۶a). همزمان، هورمون پاراتیروئید (PTH) باعث اتلاف فسفر در ادرار (۶b) و احتباس کلسیم می‌شود. در نتیجه، سطوح سرمی کلسیم طبیعی یا تقریباً طبیعی بوده اما فسفات پایین است؛ از این رو، ته‌نشینی مواد معدنی در استخوان‌ها مختل می‌شود (۷).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  به همراه PTH برداشت کلسیم و فسفر از استخوان را برای حمایت سطوح خونی افزایش می‌دهد و از طرف دیگر در وضعیت کلسیم طبیعی، ویتامین D برای رسوب کلسیم در غضروف اپی‌فیزی و ماتریکس استئوئید مورد نیاز است.



شکل ۲۱-۸ راشیتیزم. (A) جزئیات یک پیوستگاه دنده‌ای - غضروفی راشیتیزمی. سد غضروف از بین رفته است. تراپیکول‌های تیره‌تر، استخوان قدیمی کاملاً شکل گرفته هستند، اما تراپیکول‌های کمرنگ‌تر متشکل از استئوئید کلسیفیه نشده‌اند. (B) جهت مقایسه، پیوستگاه دنده‌ای - غضروفی طبیعی در یک کودک کم سن و سال نشان‌دهنده انتقال منظم از غضروف به تشکیل استخوان جدید می‌باشد. (C) به خمیدگی پاها به عنوان نتیجه‌ای از مینرالیزاسیون ناکامل استخوان در کودکی باریک‌تر توجه کنید.

سپس به تدریج جذب شده و توسط بستر استئوئید، که دستخوش ته‌نشینی مواد معدنی می‌شود تا ایجاد استخوان نماید، جایگزین می‌گردد (شکل ۲۱A-۸).

### ریخت‌شناسی

اختلال اساسی، هم در راشیتیزم و هم در استئومالاسی، عبارت است از مازاد بستری که مواد معدنی در آن ته‌نشین نشده‌اند. با این حال، تغییراتی که در استخوان‌های در حال رشد کودکان مبتلا به راشیتیزم رخ می‌دهند با کلسیفیکاسیون موقتی ناکافی غضروف اپی‌فیزی که رشد آندوکوندریال استخوانی را مختل می‌سازد دچار عارضه می‌شود. توالی زیر در راشیتیزم به وجود می‌آید:

- رشد بیش از حد غضروف اپی‌فیزی در اثر کلسیفیکاسیون موقتی ناکافی و رسیده‌نشدن و متلاشی‌نشدن سلول‌های غضروفی.
- باقی‌ماندن توده‌های کج و معوج و نامنظم غضروفی، که بسیاری از آنها به درون حفره مغز استخوان برآمدگی پیدا می‌کنند.
- ته‌نشینی بستر استئوئید بر روی بقایای غضروفی که مواد معدنی به طور ناکافی در آنها ته‌نشین شده‌اند.

- ازهم‌گسیختگی جایگزین‌شدن منظم غضروف توسط بستر استئوئید، همراه با بزرگی و گسترش جانبی پیوستگاه استخوانی - غضروفی (شکل ۲۱B-۸).
- رشد بیش از حد و غیرطبیعی مویرگها و فیبروبلاستها در این منطقه آشفته به علت وجود شکستگی‌های میکروسکوپی و فشارهای وارده بر استخوانی که مواد معدنی به طور ناکافی در آن ته‌نشین شده، ضعیف بوده و به خوبی تشکیل نشده است.
- از شکل افتادگی استخوان‌بندی به علت ازدست‌رفتن سختی ساختاری استخوان‌های در حال پیدایش.

ترکیب تغییرات اسکلتی ظاهری به شدت فرآیند راشیتیزمی؛ مدت آن؛ و به ویژه فشارهایی که تک تک استخوان‌ها متحمل می‌شوند، بستگی دارد. طی مرحله‌ای از شیرخوارگی که کودک هنوز راه نمی‌رود، سروسینه بیشترین فشارها را متحمل می‌شوند. استخوان‌های نرم شده پس‌سری<sup>۱</sup> ممکن است مسطح شوند، و استخوان‌های آهیانه‌ای<sup>۲</sup> می‌توانند در اثر فشار به طرف داخل تاب

1- occipital

2- parietal

پستان، پروستات، و کولون توانایی تولید ۲۵،۱- دی هیدروکسی ویتامین D را دارند. به نظر می رسد که فعال سازی ناشی از پاتوژن گیرنده های مشابه Toll در ماکروفاژها منجر به افزایش بیان گیرنده ویتامین D افزایش سنتز موضعی ۲۵،۱- دی هیدروکسی ویتامین D می شود. این منجر به فعال سازی بیان ژن وابسته به ویتامین D در ماکروفاژها و سایر سلول های ایمنی همسایه می شود. اثر قطعی این تغییرات بر پاسخ ایمنی هنوز مشخص نشده است. به نظر می رسد که در بعضی از بیماران مبتلا به سل، مکمل های ویتامین D منجر به افزایش شمارش لکوسیتی و بهبود پاکسازی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می شود. همچنین گزارش شده است که سطوح پایین ۲۵،۱- دی هیدروکسی ویتامین D ( $<20\text{ ng/mL}$ ) با افزایش ۳۰ تا ۵۰ درصدی بروز سرطان های پستان، پروستات، و کولون همراه است، اما این که مکمل ویتامین D موجب کاهش خطر سرطان می شود یا نه هنوز قطعاً مشخص نشده است.

مسمومیت. تماس طولانی مدت با نور خورشید سبب تولید بیش از حد ویتامین D نمی شود ولی مصرف خوراکی مقادیر بیش از حد این ویتامین می تواند سبب هیپر ویتامینوز شود. در کودکان، افزایش ویتامین D سبب کلسیفیکاسیون در بافت های نرم از جمله کليه ها می شود و در بالغین نیز سبب درد و هیپرکلسمی می گردد. به طور کلی، باید اشاره کنیم که توان سمی این ویتامین به قدری زیاد است که از مقادیر به اندازه کافی زیاد آن، به عنوان یک جوته کش قوی استفاده می شود.

### ویتامین C (اسید اسکوربیک)

کمبود ویتامین محلول در آب C منجر به پیدایش اسکوروی<sup>۱</sup> می شود، که عمده تاً با بیماری استخوانی در کودکان در حال رشد و خونریزی و نقص درالتیام زخم، هم در کودکان و هم در بزرگسالان، مشخص می شود. ملوانان نیروی دریایی سلطنتی انگلستان با اسم مستعار «Limeys» نامیده می شوند، چرا که در اواخر قرن ۱۸ ارتش این کشور جهت جلوگیری از اسکوروی در طول سفر دریایی به ملوانان خود آب مرکبات و لیمو می داد. در سال ۱۹۳۲ اسید اسکوربیک شناسایی و ساخته شد. برخلاف ویتامین D اسید اسکوربیک نمی تواند به طور درونزاد ساخته شود، و بنابراین آدمی کاملاً به دریافت آن از طریق غذا وابسته است. اسید اسکوربیک در شیر و برخی فرآورده های حیوانی

بردارند؛ با برداشتن فشار، برگشت کش سان<sup>۱</sup> استخوان ها را با صدا از هم باز کرده و آنها را در موقعیت های اصلی خود قرار می دهد (کرائیوتابس). مازاد بودن استئوئید باعث برآمده شدن پیشانی و چهارگوش شدن ظاهر سر می شود. از شکل افتادگی قفسه سینه ناشی از رشد بیش از حد غضروف یا بافت استئوئید در محل پیوستگاه دنده ای - غضروفی است، که ایجاد «تسبیخ راشیتیسمی» می نمایند. مناطق متافیزی ضعیف شده دنده ها در معرض کشش ماهیچه های تنفسی قرار داشته و بدین ترتیب به سمت داخل خم می شوند، که این امر برآمدگی قدامی جناغ (از شکل افتادگی سینه کبوتری) را ایجاد می نماید. این کشش رو به داخل در لبه دیافراگم ناودان هاریسون<sup>۲</sup> را ایجاد می نماید، که حفره توراکس را در لبه تحتانی قفسه سینه دور می زند. لگن خاصره ممکن است دچار از شکل افتادگی شود. اگر بچه ای که راه می رود دچار راشیتیسم شود، احتمال دارد که از شکل افتادگی ها ستون مهرها، لگن، و استخوان های بلند (مثلاً، تیپا) را درگیر نمایند، که این امر چشمگیرتر از همه باعث لوردوز کمری<sup>۳</sup> و خمیده شدن ساق پا می شود (شکل C-۲۱۸).

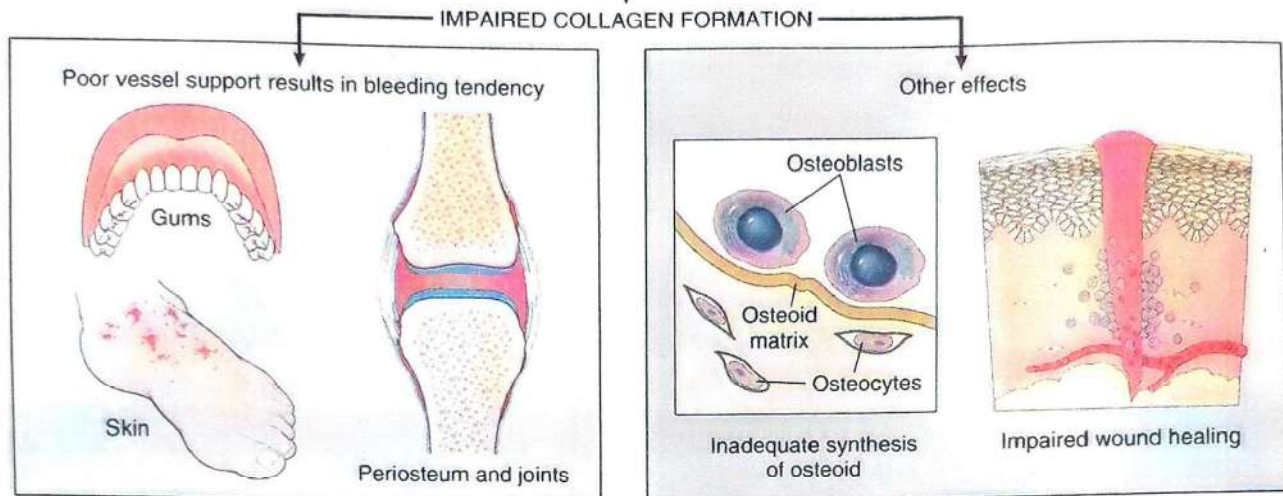
در بزرگسالان فقدان ویتامین D قالب گیری مجدد طبیعی استخوان را که در سراسر عمر رخ می دهد مختل می سازد. مواد معدنی به طور ناکافی بر روی بستر استئوئید جدیداً تشکیل شده نهاده شده توسط استئوبلاست ها ته نشین می شوند، بدین ترتیب مازاد استئوئید پابرجا را ایجاد می نمایند که مشخصه استئومالاسی است. هر چند شکل استخوان ها مبتلا نمی شود، اما استخوان مبتلا ضعیف بوده و در برابر شکستگی های واضح یا میکروسکوپی، که با بیشترین احتمال اجسام مهره ای و گردن استخوان ران را مبتلا می سازند، آسیب پذیر است. از نظر بافت شناختی، استئوئیدی که مواد کانی در آن وجود ندارد به صورت لایه ضخیم شده ای از بستر (که در آمادش های<sup>۴</sup> همتاکسیلین و اتوزین رنگ صورتی به خود می گیرد) دیده می شود که دور تیغه هایی که بازوفیلیک تر بوده و به طور طبیعی دارای کانی شده اند، مرتب شده است.

اثرات غیر اسکلتی ویتامین D. همان طور که قبلاً اشاره شد، گیرنده ویتامین D در سلول ها و بافت های متفاوتی که در هموستاز کلسیم و فسفر دخیل نیستند نیز وجود دارد. به علاوه ها، ماکروفاژها، کرائینوسیت ها، و سایر بافت هایی مانند

1- elastic recoil  
3- lumbar lordosis  
5- scurvy

2- Harrison's groove  
4- perparations

## VITAMIN C DEFICIENCY



شکل ۲۲-۸ پیامدهای عمده کمبود ویتامین C به علت تشکیل ناقص کلاژن.

واکنش‌های متابولیکی است که شکل ضد اکسیدکننده ویتامین E را تولید می‌کند.

موارد کمبود. نتایج کمبود ویتامین C در شکل ۲۲-۸ نشان داده شده است. خوشبختانه به علت فراوانی اسید اسکوربیک در بسیاری از غذاها، اسکوروی دیگر یک مسئله جهانگیر نیست، هرچند این بیماری گاهی، حتی در جمعیت‌های مرفه، به صورت یک کمبود ثانویه دیده می‌شود، به ویژه در میان افراد سالخورده، افرادی که تنها زندگی می‌کنند، و الکلی‌ها - که همگی گروه‌هایی هستند که اغلب طرح غذا خوردنشان عجیب و غریب و ناکافی است. گهگاه اسکوروی در بیماران که تحت دیالیز صفاقی و همودیالیز قرار می‌گیرند و در میان کسانی که از طرح غذایی مد روز تبعیت می‌کنند پدیدار می‌شود.

مسمومیت. این تصور عمومی که مصرف مقادیر زیاد ویتامین C اثر حفاظتی در برابر سرماخوردگی دارد و یا دست‌کم نشانه‌های آن را تخفیف می‌دهد، تاکنون توسط مطالعات بالینی کنترل شده تأیید نشده است. بهبود خفیفی که ممکن است به دنبال مصرف این ویتامین در سرماخوردگی رخ دهد، احتمالاً ناشی از اثر آنتی‌هیستامینی ضعیف اسید اسکوربیک می‌باشد. مقادیر اضافی این ویتامین به سرعت از طریق ادرار دفع می‌شوند، ولی گاهی اوقات سبب اوریکوزوری و افزایش جذب آهن شده و احتمال اضافه‌بار آهن را بیشتر می‌کنند.

(جگر، ماهی) وجود داشته و در انواع میوه‌ها و سبزیجات فراوان است. همه رژیم‌های غذایی، مقادیر کافی از ویتامین C فراهم می‌سازند. همه رژیم‌ها به جز رژیم‌های محدودکننده مقادیر کافی از ویتامین C را فراهم می‌کنند.

عملکرد. اسید اسکوربیک از طریق تسریع واکنش‌های هیدروکسیلاسیون و آمیداسیون در مسیرهای مختلف بیوسنتزی کارکرد دارد. کارکردی از ویتامین C که با بیشترین وضوح به اثبات رسیده است عبارت است از فعال کردن پرولیل و لیزیل هیدروکسیلازها از پیش‌سازهای غیرفعال، که این امر زمینه را برای هیدروکسیلاسیون پروکلاژن فراهم می‌سازد. پروکلاژن‌هایی که به‌طور ناکافی هیدروکسیله شده باشند نمی‌توانند یک آرایش فضائی پایدار مارپیچی کسب کنند و نمی‌توانند به‌طور کافی اتصال متقاطع داشته باشند، بنابراین به خوبی از فیروبلاست‌ها ترشح نمی‌شوند. آنهایی که ترشح می‌شوند فاقد استحکام کششی بوده، محلول‌تر بوده و در برابر تجزیه آنزیمی آسیب‌پذیرترند. کلاژن، که در حالت طبیعی بالاترین محتوای هیدروکسی پرولین را دارد، بیش از همه مبتلا می‌شود (به‌ویژه در رگ‌های خونی، که این امر علت اصلی استعداد بروز خونریزی در اسکوروی می‌باشد). به علاوه، به نظر می‌رسد که کمبود ویتامین C منجر به سرکوب میزان ساخت پپتیدهای کلاژنی می‌شود، که این اثر مستقل از اثری است که بر هیدروکسیلاسیون پرولین اعمال می‌شود. ویتامین C خصوصیات ضد اکسیدکنندگی<sup>۱</sup> نیز دارد که شامل توانایی لاشه‌خواری رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم و شرکت در

1- antioxidant

جدول ۸-۹ ویتامین‌ها: عملکرد اصلی و سندرم‌های کمبود

ویتامین	عملکرد	سندرم‌های کمبود
<b>محلول در چربی</b>		
ویتامین A	جزیی از رنگدانهٔ بینایی حفظ اپی‌تلیوم اختصاصی حفظ مقاومت در برابر عفونت	شب‌کوری، خشکی چشم، کوری متاپلازی سنگفرشی استعداد عفونت به ویژه سرخک
ویتامین D	تسهیل جذب روده‌ای کلسیم و فسفر و معدنی شدن استخوان	راشی‌تیسیم در کودکان استئومالاسی در بالغین
ویتامین E	آنتی‌اکسیدان اصلی از بین برندهٔ رادیکال‌های آزاد	تخریب نخاعی - مخچه‌ای
ویتامین K	کوفاکتور کربوکسیلاسیون کبدی مواد پیش انعقادی - فاکتور II (پروترومبین)، VII، IX، X؛ پروتئین C و S	خونریزی شدید
<b>محلول در آب</b>		
ویتامین B <sub>1</sub> (تیامین)	نظیر پیروفسفات، کوآنزیم و اکشن‌های دکربوکسیلاسیون است	بری‌بری خشک و مرطوب، سندرم ورنیکه، سندرم کورساکوف
ویتامین B <sub>2</sub> (ریبوفلاوین)	به کوآنزیم فلاوین مونونوکلئوتید و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید تبدیل می‌شود، کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌ها در متابولیسم واسطه‌ای	آریبوفلاوینوز، شقاق لب‌ها، تورم دهان، التهاب زبان، درماتیت، رگ‌زایی قرنيه
نیاسین	به نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD)، و فسفات NAD تبدیل می‌شود. در بسیاری از واکنش‌های احیا شرکت می‌کند	پلاگر - دمانس، درماتیت و اسهال
ویتامین B <sub>6</sub> (اسپیریدوکسین)	مشتقات آن به عنوان کوآنزیم در واکنش‌های واسطه‌ای شرکت می‌کند	شقاق لب، التهاب زبان، درماتیت، نوروپاتی محیطی
ویتامین B <sub>12</sub>	مورد نیاز برای متابولیسم فولات و ساخت DNA حفظ میلینزاسیون طناب نخاعی	بیماری چند دستگاهی (کم‌خونی بدخیم مگالوبلاستیک و دژنراسیون خلفی - جانبی طناب نخاعی)
ویتامین C	در بسیاری واکنش‌های اکسیداسیون - احیا و هیدروکسیلاسیون کلاژن شرکت می‌کند	اسکوروی
فولات	ضروری برای انتقال و استفاده از واحد ۱-کربن در ساخت DNA	کم‌خونی مگالوبلاستیک، نقایص لوله عصبی
اسید پانتوتنیک	دخیل در کوآنزیم A	هیچ سندرم تجربی شناسایی نشده است
بیوتین	کوفاکتور واکنش‌های کربوکسیلاسیون	هیچ سندرم بالینی به وضوح توصیف نشده است

سایر ویتامین‌ها و برخی از مواد معدنی ضروری به طور خلاصه در جدول‌های ۸-۹ و ۸-۱۰ مورد اشاره قرار گرفته‌اند. اسید فولیک و ویتامین B<sub>12</sub> در فصل ۱۲ شرح داده خواهند شد.

## خلاصه

### بیماری‌های تغذیه‌ای

- SAM اولیه، علت شایع مرگ‌ومیر کودکان در کشورهای فقیر است. دو سندرم اولیه سوءتغذیه پروتئین - انرژی، ماراسموس و کواشیورکور هستند.

نوع ثانویه SAM در بیماران مبتلا به بیماری مزمن و سرطان پیشرفته دیده می‌شود (به عنوان نتیجه‌ای از کاشکسی).

- کواشیورکور با هیپوآلبومینمی، تورم عمومی، کبد چرب، تغییرات پوستی و نقایص ایمنی خود را نشان می‌دهد. علت این عارضه رژیم کم پروتئین اما با کالری طبیعی است.
- ماراسموس با ضعف و لاغری که حاصل از دست رفتن توده عضلانی و چربی به همراه ثبات آلبومین سرم

عنصر	عملکرد	اساس کمبود	ویژگی‌های بالینی
روی	جزئی از آنزیم‌ها، عمدتاً اکسیدازها	تجویز ناکافی مکمل‌ها به رژیم‌های غذایی ساختگی؛ اختلال در جذب ناشی از سایر اجزاء رژیم غذایی؛ خطای مادرزادی متابولیسم	بثورات اطراف چشم، دهان، بینی، و مقعد، موسوم به آکرودرماتیت انتروپاتیک؛ بی‌اشتهایی و اسهال؛ تأخیر در رشد کودکان؛ افت عملکرد ذهنی؛ اختلال ترمیم زخم و پاسخ‌های ایمنی؛ اختلال دید در شب؛ ناباروری
آهن	جزء ضروری هموگلوبین و نیز تعدادی از متالوآنزیم‌های حاوی آهن	رژیم غذایی ناکافی؛ دفع مزمن خون	آنمی هیپوکروم میکروسیتی
ید	جزئی از هورمون تیروئید	میزان ناکافی در غذا و آب	گواتر و هیپوتیروئیدی
مس	جزئی از سیتوکروم c اکسیداز، دوپامین β- هیدروکسیلاز، تیروزیناز، لیزیل اکسیداز، و آنزیم ناشناخته دخیل در اتصالات متقاطع کلاژن	تجویز تکمیلی ناکامل به رژیم غذایی ساختگی؛ اختلال جذب	ضعف عضلانی؛ نقائص نورولوژیک؛ اتصالات جانبی غیرطبیعی کلاژن
فلوراید	در طول آلی‌سازی مجدد دندان، جایگزین کلسیم شده و فلوروپاتیت و لیزیل اکسیداز را تولید می‌کند (دخیل در کلاژن در هم آمیخته)	منابع ناکافی در خاک و آب؛ مصرف ناکافی مکمل‌ها	پوسیدگی دندان
سلنیوم	جزئی از گلو‌تاتیون پراکسیداز؛ همراه با ویتامین E، ضد اکسیدکنندگی	مقادیر ناکافی در خاک و آب	میوپاتی؛ کاردیومیوپاتی (بیماری Keshan)

چاقی مشکل بزرگی در حوزه سلامت عمومی و یک مشکل نوظهور در کشورهای در حال پیشرفت مانند هند می‌باشد. در ایالات متحده، چاقی نسبت‌های اپیدمیک پیدا کرده است. شیوع چاقی از ۱۳٪ در سال ۱۹۶۰ به ۳۴٪ در سال ۲۰۰۸ رسیده است؛ و در سال ۲۰۱۵، ۶۸/۶٪ آمریکایی‌های بین ۲۰ تا ۷۵ سال و ۱۷٪ کودکان افزایش وزن داشته‌اند. سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می‌زند که در سراسر جهان تا سال ۲۰۱۵، ۷۰۰ میلیون فرد بالغ چاق وجود خواهد داشت. علت این اپیدمی پیچیده است ولی بی‌تردید با تغییرات اجتماعی در رژیم غذایی و سطح فعالیت فیزیکی مرتبط است. چاقی طبق تعریف عبارتست از افزایش وزن بدن، که به دلیل انباشت بافت چربی رخ می‌دهد، و شدت آن به قدری است که اثرات سوئی بر سلامتی به جامی گذارد. انباشت چربی را چگونه اندازه می‌گیرند؟ چندین روش بسیار تکنیکی جهت نزدیک‌تر شدن به این اندازه‌گیری وجود دارند، اما برای مسائل عملی BMT. معمولاً به کارگرفته توده بدنی (BMI)<sup>۱</sup>، که به این ترتیب محاسبه می‌شود:

$$BMI = \frac{\text{وزن بر حسب kg}}{(\text{قد بر حسب m})^2}$$

1- body mass index

است خود را نشان می‌دهد. علت این عارضه، رژیم فاقد کالری همراه یا بدون همراهی با پروتئین است.

- بی‌اشتهایی عصبی نوعی گرسنگی عمدی است و با آمنوره و عوارض متعدد سطوح پایین هورمون تیروئید خود را نشان می‌دهد. پراشتهایی عصبی به استفراغ عمدی برای برگرداندن غذای اضافی خورده شده اطلاق می‌شود.
- ویتامین‌های A و D محلول در چربی هستند و محدوده فعالیت بالایی دارند. ویتامین C و اعضای خانواده ویتامین B محلول در آب هستند (در جدول ۸-۹ فهرست عملکرد ویتامین‌ها و علائم کمبود آنها آمده است).

#### چاقی

چاقی مفرط (obesity) و وزن بالا منجر به افزایش بروز مهم‌ترین بیماری‌های انسان (شامل دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدی، بیماری قلبی عروقی، هیپرتانسیون، و سرطان) می‌شوند. در کشورهای پیشرفته،

BMI ارتباط نزدیکی با چربی بدن دارد. BMI در محدوده  $18/5 \text{ kg/m}^2$  تا  $25 \text{ kg/m}^2$  طبیعی در نظر گرفته می شود، در صورتی که BMI بین  $25 \text{ kg/m}^2$  و  $30 \text{ kg/m}^2$  اضافه وزن و BMI بیشتر از  $30 \text{ kg/m}^2$  چاق به حساب می آید. در کل توافق وجود دارد که BMI بالاتر از  $30 \text{ kg/m}^2$  باعث به خطر افتادن سلامتی می شود. در بحثی که در ادامه می آید برای سادگی، واژه چاقی هم به اضافه وزن و هم به چاقی واقعی گفته می شود.

اثرات نامطلوب چاقی نه تنها به وزن تام بدن بلکه همچنین به توزیع چربی ذخیره شده مربوط می شوند. چاقی مرکزی یا احشایی، که در آن چربی در تنه و در حفره شکم (در مزاتر و در اطراف احشاء) انباشته می شود، نسبت به تجمع بیش از حدی از چربی که به طور منتشر در بافت زیرپوستی رخ می دهد با خطر بسیار بالاتری از نظر بروز بیماری های متعدد مرتبط می باشد.

علت چاقی پیچیده بوده و به طور کامل درک نشده است. عوامل ژنتیکی، محیطی، و روان شناختی در بروز آن دخیل دانسته شده اند. با این حال، به بیان ساده، چاقی اختلالی در تعادل انرژی است. دو طرف معادله انرژی، یعنی دریافت و مصرف، به گونه ای ظریف توسط مکانیسم های عصبی و هورمونی تنظیم می شوند. از این رو، وزن بدن چندین سال در دامنه ای ظریف حفظ می شود. واضح است که، این تعادل ظریف توسط یک تنظیم کننده درونی، یا «لیپو استات»<sup>۱</sup>، که می تواند مقدار ذخائر انرژی (بافت چربی) را حس کرده و دریافت غذا و نیز مصرفی انرژی را به طور مناسب تنظیم نماید حفظ می شود. در سال های اخیر چندین «ژن چاقی» شناسایی شده اند. همان گونه که می توان انتظار داشت، این ژن ها اجزای مولکولی دستگاه فیزیولوژیکی را که می کنند که مسئول تنظیم تعادل انرژی است. بازیگر اصلی در حفظ هومئوستاز انرژی، ژن *LEP* و محصول آن، لپتین است. این عضو منحصربه فرد خانواده سیتوکین ها، که توسط آدیپوسیت ها ترشح می شود، هر دو سوی معادله انرژی را تنظیم می کند (یعنی دریافت غذا و مصرف انرژی). همانطور که در ادامه گفته می شود، اثر خالص لپتین کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی است. مکانیسم عصبی هورمونی تنظیم کننده فعال انرژی و وزن بدن بسیار پیچیده هستند (شکل ۲۳-۸). به منظور سهولت فهم این مکانیسم ها به سه جز تقسیم می شوند:

- دستگاه محیطی یا آوران که پیام هایی را در مکان های متفاوت ایجاد می کند. اجزای اصلی آن لپتین و آدیپونکتین (بافت چربی)، انسولین (لوزالمعده)، گرلین<sup>۲</sup> (معده) و پپتید *YY* (ایلئوم و کولون) هستند. لپتین دریافت غذا را کاهش می دهد و مفصلاً در ادامه در مورد آن بحث خواهد شد. گرلین اشتها را تحریک می کند و «پیام آغاز غذا» محسوب می شود. پپتید *YY* توسط سلول های اندوکراین ایلئوم و

- کولون پس از صرف غذا پیام های وایران ارسال می دارد. هسته قوسی در هیپوتالاموس که پیام های محیطی را تولید و یکپارچه می کند و پیام های جدیدی که توسط (۱) نورون های POMC (Pro-opiomelanocortin) و CART (رونوشت تنظیم شونده با کوکائین و آمفتامین) و (۲) نورون های NPY (نوروپپتید *Y*) و AgRP (پپتید وابسته به آگوتی<sup>۳</sup>) منتقل می شوند را ایجاد می کنند.
- دستگاه وایران که شامل نورون های هیپوتالاموسی تنظیم شده توسط هسته قوسی است، در دو مسیر آنابولیک و کاتابولیک قرار دارند که به ترتیب دریافت غذا و مصرف انرژی را کنترل می کنند.
- نورون های POMC/CART نورون های وایرانی را فعال می کنند که مصرف انرژی را افزایش می دهند و از طریق تولید مولکول هایی مانند *MSH*<sup>۴</sup> که دریافت غذا را کم می کنند (اثر بی اشتها) باعث کاهش وزن می شوند، در حالی که نورون های NPY/AgRP نورون های وایرانی را فعال می کنند که باعث افزایش دریافت غذا و افزایش وزن می شوند. پیام هایی که توسط نورون های وایران منتقل می شوند با مراکز مغز پیشین و میانی (که دستگاه عصبی خودکار را اداره می کنند) نیز ارتباط دارند.

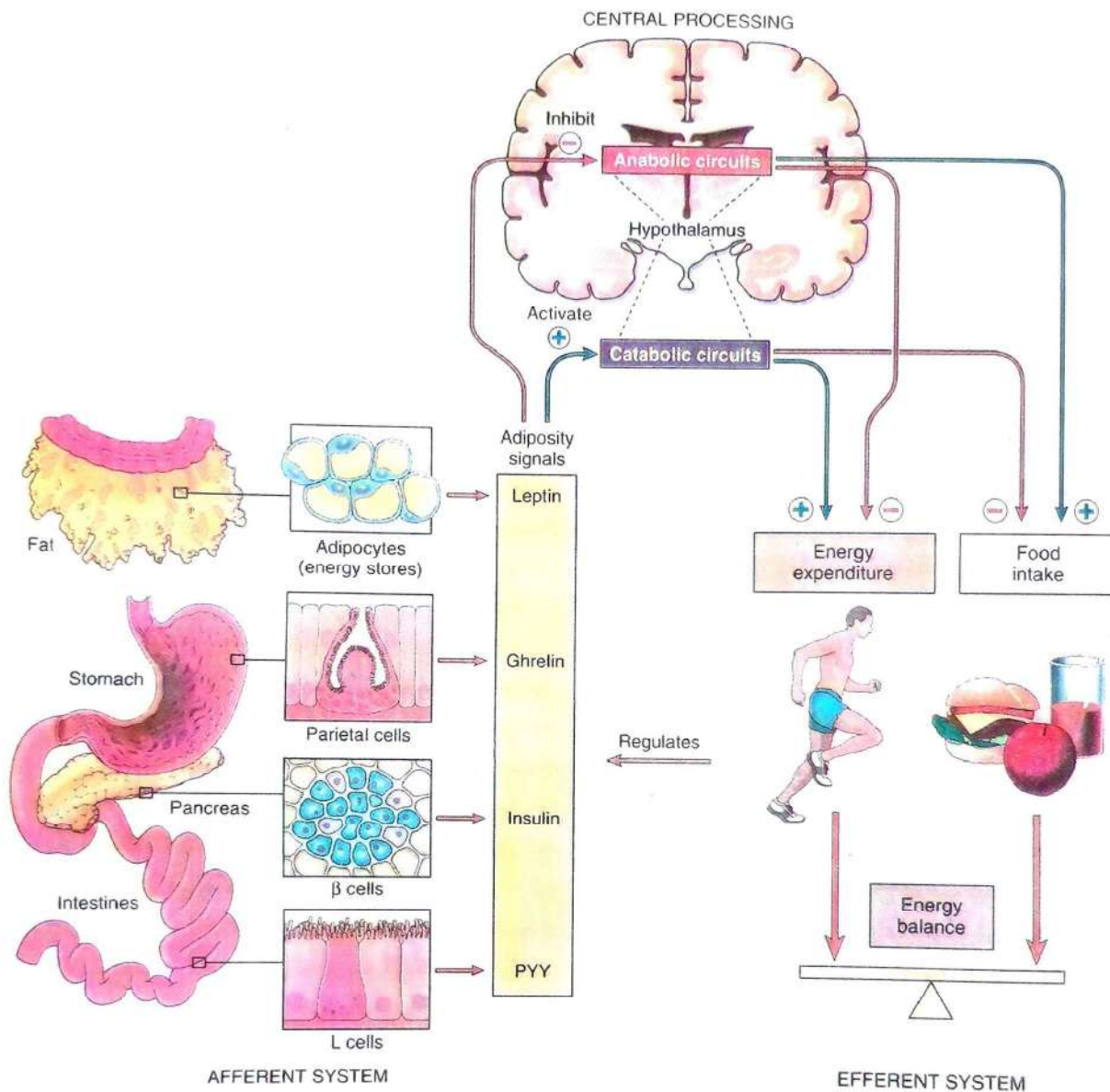
در ادامه دو جزء مهم سیستم آوران که اشتها و سیری را تنظیم می کنند توضیح داده خواهند شد: لپتین و هورمون های گوارشی، و آدیپونکتین که مصرف چربی را تنظیم می کند.

### لپتین

لپتین از سلول های چربی ترشح شده و برون ده لپتین توسط کافی بودن ذخائر چربی تنظیم می شود. BMI و ذخایر چربی بدن مستقیماً با ترشح لپتین در ارتباطند. در صورت فراوان بودن ذخائر چربی، ترشح لپتین تحریک شده و این هورمون به هیپوتالاموس می رود، جایی که دریافت غذا را با تحریک نورون های POMC/CART و بازداری نورون های NPY/AgRP کاهش می دهد. توالی برعکس اتفاقات زمانی رخ می دهد که ذخائر چربی بدن ناکافی هستند: ترشح لپتین وجود نخواهد داشت و دریافت غذا افزایش می یابد. در افرادی که وزن پایدار دارند، عملکرد این راه ها متعادل است. لپتین همچنین هزینه انرژی بدن را با تحریک فعالیت فیزیکی، صرف انرژی و گرمایی (که می تواند مهمترین اثر کاتابولیک میانجی گری شده

1- neuropeptide  
3- agouti

2- Ghrelin  
4-4



شکل ۲۳-۸ مدارهای تنظیم‌کننده تعادل انرژی. هنگامی که انرژی کافی در بافت‌های چربی ذخیره شده است و فرد تغذیه خوبی دارد، پیام‌های آوران چربی (انسولین، لپتین، گرلین، و پپتید YY) به واحد پردازش عصبی مرکزی در هیپوتالاموس مخابره می‌شوند. در اینجا این پیام‌ها، مدارهای آنابولیک را مهار و مدارهای کاتابولیک را فعال می‌کنند. بازوی عمل‌کننده این مدارهای مرکزی بر تعادل انرژی از طریق مهار دریافت غذا و تحریک مصرف دریافت انرژی اثر می‌کند. این امر به نوبه خود از ذخایر انرژی می‌کاهد و پیام‌های بافت چربی مسدود می‌شوند. در مقابل هنگامی که انرژی اندک است، مدار آنابولیک از مدار کاتابولیک پیشی گرفته و انرژی را به شکل بافت چربی ذخیره می‌کند و بدین ترتیب تعادل برقرار می‌شود.

در موش‌های چاق توسط تزریق داخل بطنی لپتین درمان می‌شود. با وجود این مشاهدات، تزریق لپتین در انسان‌های چاق اثری بر برداشت غذا و صرف انرژی نداشته است و انگیزه‌های اولیه در حوزه درمان چاقی با لپتین را خاموش ساخته است. در جوندگان و انسان‌ها، جهش‌های فاقد عملکرد که اجزاء

توسط لپتین از طریق هیپوتالاموس (باشد) افزایش می‌دهد. با این که اثرات لپتین بر برداشت غذا و مصرف انرژی به آسانی در موش‌ها و انسان‌های غیر چاق مشخص می‌شود، اما پاسخ منجر به بی‌اشتهایی لپتین در شرایط چاقی (با وجود سطوح بالای لپتین در گردش) سرکوب می‌شود. این مقاومت نسبت به لپتین

بدون توجه به اندازه بدن ثابت باقی می ماند. گاهی رژیم غذایی شکست می خورد که علت آن کم شدن چربی سلول های چربی و به دنبال آن کاهش سطوح لپتین، تحریک اشتها و هزینه انرژی است.

### هورمون های روده

هورمون های روده به سرعت به عنوان آغازگر و پایان دهنده تغذیه اختیاری عمل می کنند. مثال های اصلی آن گرلین و پپتید YY (PYY) است. گرلین در معده تولید می شود و تنها پپتید روده ای شناخته شده است که دریافت غذایی را افزایش می دهد. این ماده احتمالاً با تحریک نورون های NPY/AgRP در هیپوتالاموس عمل می کند. سطوح گرلین به طور طبیعی قبل از غذا افزایش و ۱ تا ۲ ساعت بعد از آن کاهش می یابد، ولی این مقدار در افراد چاق کاهش یافته است. سطوح گرلین در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی کمتر است و با کاهش وزن، افزایش می یابد. جالب است که افزایش سطوح گرلین در افرادی که برای درمان چاقی بای پس معده انجام می دهند کمتر است. این موضوع نشان دهنده این است که بخشی از اثرات این جراحی مربوط به کاهش سطح موکوس معده مواجهه با غذا می باشد. PYY از سلول های درون ریز ایلئوم و کولون در پاسخ به دریافت غذا ترشح می شود. این ماده احتمالاً با تحریک نورون های POMC/CART در هیپوتالاموس و در نتیجه کاهش دریافت غذا عمل می کند. PYY همچنین موجب کاهش سرعت تخلیه معده و حرکت روده ("ileal brake") شده و در نهایت منجر به اسیدی می شود. سطوح PYY در چاقی کاهش می یابد و ممکن است ارزش - در مان در درمان افراد چاق یا دارای اضافه وزن داشته باشد.

### نقش میکروبیوم، روده

مجموعه ای از مشاهدات جالب مطرح کننده این است که ممکن است میکروبیوم روده در ایجاد چاقی مؤثر باشد. در حمایت از این فرضیه، پروفایل میکروبیوم روده بین موش های چاق ژنتیکی و قلوهای لاغر شان متفاوت است. میکروبیوم موش های چاق ژنتیکی در مقایسه با موش های لاغر، انرژی بیشتری را برداشت می کند. کلونیزاسیون روده بدون میکروب موش توسط میکروبیوتای موش چاق (و نه میکروبیوتای موش لاغر) منجر به افزایش وزن بدن می شود. ارتباط این مدل ها با چاقی انسانی و سوسه انگیز است اما هنوز اثبات نشده است.

### عوارض بالینی چاقی

چاقی و به ویژه چاقی مرکزی یک عامل خطر شناخته شده برای

مسیر لپتین را تحت تاثیر قرار می دهند باعث چاقی مفرط می شوند. موش هایی که جهش از کارانداز ژن لپتین یا گیرنده آن را داشتند، ذخایر کافی چربی را حس نمی کردند، انگار سوءتغذیه داشته و حریصانه می خوردند. مثل موش ها، جهش های در ژن لپتین یا گیرنده آن در انسان ها اگرچه نادر است اما می تواند ایجاد چاقی مفرط کند. جهش های شایع تر در ژن گیرنده ۴ ملانوکورتین (MC4R) اتفاق می افتد و در ۴٪ تا ۵٪ بیماران با چاقی مفرط دیده می شوند. همانطور که قبلاً ذکر شد، MSH پیام های سیری را از طریق اتصال به این گیرنده ارسال می کند. این صفت های تک ژنی نباید مسیرهای لپتین در کنترل وزن بدن را کم اهمیت جلوه دهند و ممکن است که انواع شایعتری از نقص این مسیر در افراد چاق کشف شوند. شایان توجه است که انسولین نیز همانند لپتین منجر به پاسخ های بی اشتها می شود و با این حال، مکانیسم این اثر انسولین کاملاً شناخته شده نیست، و بیشتر شواهد نشان دهنده برتری لپتین در تنظیم چاقی می باشند.

### ادیپونکتین

ادیپونکتین تولیدی در بافت چربی، به صورت "مولکول چربی سوز" و "فرشته نگهبان در مقابل چاقی" خوانده می شود. این مولکول، اسیدهای چرب را برای اکسیداسیون به سمت عضله هدایت می کند. ادیپونکتین منجر به افزایش ورود اسیدهای چرب به کبد و افزایش محتوای تری گلیسیریدی کبد می باشد. این مولکول همچنین موجب کاهش تولید گلوکز در کبد و افزایش حساسیت به انسولین و محافظت در محافظت در مقابل سندرم متابولیک می شود. علاوه بر این اثرات متابولیک، ادیپونکتین اثرات ضد دیابت، ضد التهاب، ضد آترواسکروز، ضد تکیژ، و حفاظت از قلب دارد. سطوح سرمی این مولکول در افراد چاق کمتر از افراد لاغر است. این اثرات در افراد چاق، منجر به مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیر الکلی (فصل ۱۴)، و احتمالاً افزایش خطر سرطان های خاصی (که در ادامه بحث خواهد شد) می شود.

### بافت چربی و سایر میانجی ها

علاوه بر لپتین و ادیپونکتین، بافت چربی میانجی های دیگری مثل آدیپونکتین، سیتوکین ها، کموکاین ها و هورمون های استروئیدی هم تولید می کند که اجازه می دهند بافت چربی مانند یک رابط بین متابولیسم چربی، تغذیه و پاسخ التهابی عمل کند. تعداد کلی سلول های چربی تا بلوغ مشخص می شود، و در افرادی که در کودکی چاق بوده اند بیشتر است (دلیل دیگری برای نگرانی در مورد چاقی دوران کودکی). اگر چه در حدود ۱۰٪ سلول های چربی به طور سالانه تجدید می شوند، تعداد سلول های چربی

از آرتریت که به‌طور معمول در افراد پیر ظاهر می‌شود، به مقدار زیادی با اثرات تجمعی بار و آسیب روی مفاصل مرتبط است. هر چه بار چربی بدن بیشتر باشد، تروما به مفاصل در طی زمان بیشتر است.

- نشانگرهای التهابی مثل پروتئین واکنشی C (CRP) و سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل TNF عموماً در افراد چاق افزایش دارند. اساس التهاب نامشخص است، هم اثرات مستقیم پیش‌التهابی لیپیدهای در گردش و هم افزایش آزادسازی سیتوکین‌ها از سلول‌های چربی حاوی لیپید پیشنهاد داده شده‌اند. علت هر چه باشد، التهاب مزمن می‌تواند با بسیاری از عوارض چاقی مثل مقاومت به انسولین، ناهنجاری‌های متابولیک، ترومبوز، بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان در ارتباط باشد.

#### چاقی و سرطان

در افراد دچار اضافه وزن، بروز سرطان‌های خاصی مانند سرطان‌های مری، تیروئید، کولون، و کلیه در مردان، و سرطان‌های مری، اندومتر، کیسه صفرا، و کلیه در زنان افزایش می‌یابد. در مجموع، چاقی منجر به حدود ۲۰٪ مرگ‌های ناشی از سرطان در زنان و ۱۴٪ مرگ‌ها در مردان می‌شود. مکانیسم‌های زمینه‌ای ناشناخته هستند و احتمالاً چند عاملی می‌باشند.

- افزایش سطوح انسولین. مقاومت به انسولین منجر به هیپرانسولینمی می‌شود که اثرات متعددی دارد که ممکن است به صورت مستقیم یا غیر مستقیم منجر به سرطان شود. به عنوان مثال، هیپرانسولینمی منجر به افزایش سطوح فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) می‌شود. IGF-1 نوعی میتوژن است و گیرنده آن (IGFR-1)، در بسیاری از سرطان‌های انسانی بیان می‌شود. IGF-1 منجر به فعال‌سازی مسیرهای RAS و P13/AKS می‌شود که موجب پیشبرد رشد سلول‌های طبیعی و نئوپلاستیک می‌شود (فصل ۶).
- چاقی اثراتی بر هورمون‌های استروئیدی تنظیم‌کننده رشد و تمایز سلولی در بافت‌های پستان، رحم و سایر بافت‌ها دارد. به صورت ویژه، چاقی منجر به افزایش ساخت آندروژن در تخمدان‌ها و آدرنال‌ها شده و دسترسی به استروژن را از طریق مهار تولید گلوبولین متصل به هورمون رشد (SHBG) در کبد در افراد چاق بهبود می‌بخشد.
- همانگونه که قبلاً بحث شد، ترشح آدیپونکین از بافت چربی در افراد چاق کاهش می‌یابد. آدیپونکین منجر به

تعدادی از بیماری‌ها مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان است. همچنین چاقی مرکزی در کانون تغییراتی که به نام سندرم متابولیک شناخته می‌شوند قرار دارد. مشخصه این سندرم غیرطبیعی بودن قند و متابولیسم لیپید به همراه افزایش فشارخون و شواهد شرایط پیش‌التهابی سیستمیک است. به نظر می‌رسد که این در اثر پاسخ اینفلامازوم به اسیدهای چرب آزاد و سطوح اضافی لیپیدهای سلول‌ها و بافت به وجود می‌آید. اینفلامازوم ترشح IL-1 را تحریک کرده و منجر به مقاومت به انسولین می‌شود. ارتباطاتی که در ادامه ذکر می‌شوند قابل توجه هستند:

- چاقی با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی که خصایص مهم دیابت نوع ۲ هستند در ارتباط است (فصل ۲۰). حدس زده می‌شود که انسولین مازاد می‌تواند به ترتیب باعث احتباس سدیم، افزایش حجم خون، تولید نوراپی‌نفرین بیش از حد و تکثیر عضله صاف (مشخصه افزایش فشارخون) شود. مکانیسم هرچه که باشد، خطر افزایش فشارخون در افرادی که قبلاً فشارخون نرمال داشته‌اند به‌طور متناسب با افزایش وزن افزایش می‌یابد.
- افراد چاق به‌طور کلی هیپرتری‌گیسردمی و سطوح کلسترول HDL پایین دارند، این موارد عواملی هستند که خطر بیماری کرونر را افزایش می‌دهند. با این حال ارتباط بین چاقی و بیماری قلبی ساده نیست، و این ارتباط بیشتر به علت دیابت و افزایش فشارخون است تا افزایش وزن.
- استوئیت غیرالکلی به‌طور شایع با چاقی و دیابت نوع ۲ مرتبط است. این شرایط که کبد چرب غیرالکلی نیز نامیده می‌شود، می‌تواند به سمت فیروز و سیروز پیشرفت کند (فصل ۱۶).
- کله‌تیز (سنگ صفرا) در افراد چاق ۶ برابر شایع‌تر از افراد لاغر است. مکانیسم آن عمدتاً افزایش کلسترول تام بدن، افزایش گردش کلسترول و زیاد شدن کلسترول مترشحه در صفرا است که افراد مبتلا را به تشکیل سنگ‌های صفراوی سرشار از کلسترول مستعد می‌کند (فصل ۱۶).
- سندرم هیپونتیلاسیون مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های تنفسی در افراد بسیار چاق است، که در گذشته سندرم پیکوئیک نامیده می‌شد (بعد از کتاب چارلز دیکنز به نام کاغذهای پیکوئیک، داستان پسر چاقی که مکرراً به خواب می‌رفت). پرخوابی، هم در شب و هم در طی روز، مشخصه است و عموماً با وقفه‌های آینه در طی خواب، پلی‌سپمی و در نهایت نارسایی قلب راست مرتبط می‌باشد.
- پرچربی بودن واضح، یک عامل پیشگویانه برای ایجاد بیماری‌های مفصلی دژنراتیو (استئوآرتریت) است. این شکل



در حال حاضر یکی از مهمترین و بحث‌انگیزترین مسائل، سهم رژیم غذایی در آتروم‌زایی است. سؤال اصلی این است که: «آیا تعدیل غذایی - به طور دقیق، کاهش مصرف کلسترول و چربی‌های اشباع شده حیوانی (مثلاً، تخم‌مرغ، کره، گوشت گاو) - می‌تواند سطوح کلسترول سرم را کاهش داده و جلوی پیدایش آترواسکلروز (مهمتر از همه، بیماری قلبی کرونری) را گرفته یا بروز آن را به تأخیر اندازد؟». یک فرد بزرگسال معمولی در ایالات متحده روزانه مقدار مفرطی چربی و کلسترول مصرف می‌کند، به گونه‌ای که نسبت اسیدهای چرب اشباع شده به اسیدهای چرب اشباع نشده حدوداً ۳:۱ است. پایین آوردن سطح اشباع شده‌ها تا حدی که با سطح اشباع نشده‌ها برابر شود یک کاهش ۱۰ تا ۱۵ درصدی در سطح کلسترول سرم را ظرف چند هفته باعث می‌شود. روغن‌های نباتی (مثلاً، روغن ذرت و آفتابگردان) و روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب اشباع نشده بوده و منابع خوبی برای این قبیل لیپیدهای پایین‌آورنده کلسترول می‌باشند. اسیدهای چرب روغن ماهی که متعلق به خانواده امگا -۳، یا ۳-n، هستند پیوندهای دوگانه بیشتری نسبت به اسیدهای چرب امگا -۶ یا ۶-n، که در روغن‌های نباتی یافت می‌شوند دارند. یک بررسی انجام شده بر روی مردان دانمارکی که رژیم غذایی معمولی روزانه آنها حاوی ۳۰mg ماهی بود نشان داد که فراوانی مرگ در اثر بیماری قلبی کرونری در آنها نسبت به شاهدهای قابل مقایسه به طرز چشمگیری پایین‌تر است. بدین ترتیب، هرچند تعدیل رژیم غذایی می‌تواند بر بیماری قلبی تأثیر بگذارد، اما در حال حاضر داده‌های کافی برای مطرح کردن این مطلب که افزودن درازمدت اسیدهای چرب امگا -۳ به غذا در کاهش بیماری سرخرگ کرونر سودمند می‌باشد، وجود ندارند.

نمونه‌های دیگری از تأثیر رژیم غذایی بر بیماری وجود دارند:

- محدود کردن دریافت سدیم اثر مفیدی بر افزایش فشار خون دارد.
- تارهای موجود در رژیم غذایی (یا سلولز گیاهی)، که منجر به افزایش حجم مدفوع می‌شود، به عقیده برخی اثری پیشگیری‌کننده در برابر دیورتیکولوز<sup>۱</sup> کولون دارد.
- به‌طور متقاعدکننده‌ای نشان داده شده است که محدودیت کالری طول عمر را در حیوانات آزمایشگاهی شامل میمون‌ها افزایش می‌دهد. اساس این مشاهده جالب روشن نیست (فصل ۲).
- حتی درباره سیر بی‌مقدار نیز چنین تبلیغ شده است که

سرکوب تکثیر سلولی و پیش برد آپوپتوز می‌شود. این مولکول همچنین عمل متقابل با فعالیت p53 و p21 دارد. در افراد چاق ممکن است این فعالیت‌های ضد نئوپلاستیک ادیونکتین کاهش یابد.

- وضعیت پیش التهابی که در اثر چاقی به وجود می‌آید ممکن است به خودی خود از طریق مکانیسم‌های بحث شده در فصل ۶ سرطان‌زا باشد.

## خلاصه

### چاقی

- چاقی اختلال تنظیم انرژی است. چاقی خطر بسیاری از بیماری‌های با اهمیت مثل مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، افزایش فشارخون و افزایش تری‌گلیسیرید خون را بالا می‌برد. این عوامل سبب بیماری عروق کرونر می‌شوند.
- تنظیم تعادل انرژی بسیار پیچیده است و سه جز دارد: (۱) پیام‌های آوران که غالباً توسط انسولین، لپتین، گرلین و PYY مخا‌بره می‌شوند؛ (۲) دستگاه مرکزی هیپوتالاموس که پیام‌های آوران را دریافت و پیام‌های وایران را مخا‌بره می‌کند و (۳) پیام‌های آوران که تعادل انرژی را کنترل می‌کنند.
- لپتین نقش کلیدی در تعادل انرژی دارد. برون‌ده لپتین از بافت چربی توسط فراوانی ذخایر چربی تنظیم می‌شود. لپتین با اتصال به گیرنده‌های خود، تحریک نورون‌های POMC/CART و سرکوب نورون‌های NPY/AgRP در هیپوتالاموس دریافت غذا را کاهش می‌دهد و این عمل را با تحریک گیرنده‌های ضد‌اشتها مهار ساخت پپتیدهای اشتها آور انجام می‌دهد.
- علاوه بر دیابت و بیماری‌های قلبی - عروقی، چاقی با افزایش خطر سرطان‌های خاص، بیماری کبد چرب غیرالکلی و سنگ صفرا در ارتباط است.

## رژیم غذایی و بیماری‌های عمومی

مسئله تغذیه کمتر و بیشتر از حد لازم، و نیز کمبود مواد مغذی خاص، مورد بحث قرار گرفته‌اند؛ با این حال، ترکیب رژیم غذایی، حتی در غیاب هر یک از این مسائل، ممکن است سهم قابل توجهی در ایجاد و پیشروی تعدادی از بیماری‌ها داشته باشد. ذکر چند مثال اندک در اینجا کفایت می‌کند.

حجم مدفوع و کاهش زمان عبور، که قرارگیری مخاط را در معرض عوامل آسیب‌رسان قلمداد شده کاهش می‌دهند، و (۲) توانایی برخی فیبرها در اتصال به مواد سرطانزا و از این رهگذر حفاظت از مخاط. تلاشهای انجام شده جهت اثبات این نظریات در بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی، در مجموع منجر به نتایج متناقضی شده‌اند.

- ویتامین‌های E و C، بتاکاروتن‌ها، و سلینیوم ممکن است به علت ویژگی‌های ضد اکسیدکنندگی خود محافظت‌کننده باشند. با این حال، تا به امروز هیچ‌گونه شواهد قانع‌کننده‌ای حاکی از اینکه این ویتامین‌های ضد اکسیدکننده، عوامل شیمیایی مؤثری در پیشگیری از سرطان باشند وجود نداشته‌اند. همانطور که قبلاً هم اشاره شد، اسید رتینوئیک تمایز سلول‌های اپی‌تلیال را تحریک نموده و متاپلازی سنگفرشی را برمی‌گرداند.

بدین ترتیب، باید نتیجه بگیریم که علیرغم بسیاری از گرایش‌ها و بیانیه‌های هوس‌انگیز توسط «مرشدهای غذایی»، تا به امروز هیچ‌گونه دلیل قطعی بر اینکه رژیم غذایی بتواند باعث بروز سرطان شده یا از آن پیشگیری نماید وجود نداشته است. باین‌حال، این نگرانی همچنان وجود دارد که مواد سرطانزا در چیزهای دلچسبی همچون کباب آبدار و بستنی پُر چرب نهفته باشند.

### مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

- Bellinger DC: Lead, *Pediatrics* 113:1016, 2004. [An excellent overview of the subject.]
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al: Smokeless tobacco and cancer, *Lancet Oncol* 9:667, 2009. [A review of cancer risks associated with smokeless tobacco worldwide.]
- Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption, *Annu Rev Phys* 73:135, 2011. [An update discussing the scope and possible consequences of human exposure to this class of chemical.]
- Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, published December 13, 2012. [An entire issue of this journal devoted to a detailed summary of the latest global disease data from the GBD project.]
- Graham C, Mullen A, Whelan K: Obesity and gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms, *Nutr Rev* 73:376, 2016. [A review of the emerging data on the role of the microbiome in obesity.]
- Gargor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity, *Annu Rev Immunol* 29:445, 2011. [A concise discussion of current views of the proinflammatory state associated with obesity.]
- Hanna Atisha M, LaChance J, Sadler RC, et al: Elevated blood lead levels in children associated with the Flint drinking water crisis: a spatial analysis of risk and public health response, *Am J Public Health* 106:283, 2016. [An article that discusses public health issues resulting from water pollution with lead in Flint, Michigan, U.S.A.]

جلوی بیماری قلبی را (و افسوس، بوسه و شیطان را نیز) می‌گیرد، هرچند تحقیقات هنوز این اثر را به‌طور صریح اثبات نکرده‌اند.

### رژیم غذایی و سرطان

از لحاظ سرطانزایی، سه جنبه از رژیم غذایی مورد توجه می‌باشند: (۱) محتوای احتمالی سرطانزاهای برون‌زاد [در رژیم غذایی]، (۲) این احتمال که مواد سرطانزا ممکن است به‌طور درون‌زاد و از اجزاء موجود در غذا ساخته شوند، و (۳) فقدان احتمالی عوامل محافظت‌کننده [در برابر سرطان].

- در ارتباط با سرطانزاهای برون‌زاد، آفلاتوکسین‌ها آشکارا سرطانزا می‌باشند. این عوامل در ایجاد کارسینوم سلول‌های کبد در مناطقی از آسیا و آفریقا نقش دارند. تماس با آفلاتوکسین سبب نوعی جهش خاص (کدون ۲۴۹) در ژن TP53 سلول‌های توموری می‌شود. حضور جهش، نشانهٔ مولکولی تماس با آفلاتوکسین در مطالعات همه‌گیرشناسی محسوب می‌شود.
- نگرانی درباره ساخت درون‌زاد سرطانزاها یا تسریع‌کننده‌ها از اجزاء رژیم غذایی عمدتاً مربوط به کارسینوم‌های معده می‌شود. در کارسینوم معده، برخی گمان می‌کنند که نیتروزامین‌ها و نیتروزآمیدها احتمالاً موادی سرطانزا هستند چرا که به وضوح نشان داده شده است که اینها در حیوانات باعث سرطان معده می‌شوند. این ترکیبات می‌توانند در بدن از نیتريت‌ها و آمین‌ها یا آمیدهای مشتق از پروتئین‌های هضم شده تشکیل شوند. منابع نیتريت‌ها عبارتند از نیتريت سدیم، که به عنوان یک ماده نگهدارنده به غذاها افزوده می‌شود، و نیترات‌ها، که در سبزیجات متداول وجود داشته و در روده توسط فلور باکتریایی احیا می‌شوند. بنابراین، این احتمال وجود دارد که تولید درون‌زاد عوامل سرطانزا از اجزاء غذایی رخ دهد و کاملاً ممکن است که این امر بر معده‌ای که در معرض غلظت‌های بالا قرار می‌گیرد اثر بگذارد.
- مصرف زیاد چربی حیوانی در ترکیب با مصرف کم فیبر در ایجاد سرطان کولون دخیل دانسته شده است. قانع‌کننده‌ترین توضیح این ارتباط‌ها به قرار زیر است: مصرف زیاد چربی سطح اسیدهای صفراوی را در روده افزایش می‌دهد، که به نوبه خود فلور روده را تغییر داده و رشد باکتری‌های کم‌هوادوست<sup>۲</sup> را تسهیل می‌نماید. اسیدهای صفراوی یا متابولیت‌های اسیدهای صفراوی که توسط این باکتری‌ها تولید می‌شوند ممکن است به عنوان مواد سرطانزا یا تسریع‌کننده به کار روند. اثر محافظت‌کننده یک رژیم غذایی پر فیبر ممکن است به عوامل زیر مربوط باشد: (۱) افزایش

1- promoters

2- microaerophilic

Hollick MF: Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 357:266, 2007. [A comprehensive review of vitamin D deficiency.]

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma, *N Engl J Med* 357:2348, 2007. [A paper discussing the danger of particulates in diesel exhaust to patients with asthma.]

Matthew JD, Forsythe AV, Brady Z, et al: Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ* 346:f2360, 2013. [A paper showing that children who have undergone CT scans have a 24% increased risk of cancer, adding to accruing evidence that CT scans increase the risk of secondary cancers in children and adolescents.]

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease, *N Engl J Med* 349:523, 2003. [A landmark study from the Women's Health Initiative.]

Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al: New insights into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases, *Biomed Res Int* 2014:658913, 2014. doi: 10.1155/2014/658913. Epub July 7, 2014. [Role of adiponectin in fat utilization and other systemic effects.]

Pope CA, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States, *N Engl J Med* 360:376, 2009. [A paper correlating increases in life expectancy in major U.S. cities with decreases in fine-particulate air pollution.]

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States, *N Engl J Med* 356:1670, 2007. [A paper documenting the decrease in breast cancer that followed its linkage to menopausal hormone therapy.]

Rice KM, Walker EM Jr, Wu M, et al: Environmental mercury and its toxic effects, *J Prev Med Public Health* 47:74, 2014. [Mercury toxicity review.]

Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives, *Annu Rev Med* 61:301, 2010. [A discussion of the possible interactions between obesity and cancer.]

Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis, *Nat Rev Cancer* 7:599, 2007. [A review of the multifactorial effects of alcohol that may contribute to cancer development.]

Tang X-H, Gudas LJ: Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer, *Annu Rev Pathol* 6:345, 2011. [A review of the role of retinoids in cancer, with a focus on solid tumors.]

van der Klaauw AA, Farooqi IS: The hunger genes: pathways to obesity, *Cell* 161:119, 2015. [A succinct review of the afferent pathways to obesity.]

Wilson J, Enriori PJ: A talk between fat tissue, gut, pancreas, and brain to control body weight, *Mol Cell Endocrinol* 418:108, 2015. [Excellent discussion of the various afferent pathways in obesity.]



# **CURATIVE MEDICINE**

طب معالجوی

Telegram:@khu\_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

**@Olumpaye99**

# آسیب شناسی کلی بیماری های عفونی

کانال تلگرام @khu\_medical >>> Telegram :

## رئوس مطالب فصل

۴۸۶ راه های ورود میکروب ها،	۴۸۹ گسترش و انتشار میکروب ها در بدن،	۴۹۰ سرایت میکروب ها،	۴۹۱ چگونه میکروارگانیسم ها بیماری ایجاد می کنند،	۴۹۲ مکانیسم آسیب و بررسی،	۴۹۳ مکانیسم های آسیب باکتریال،	۴۹۴ نتایج آسیب رسان پاسخ ایمنی	۴۹۵ میزبان،
۴۹۶ گریز ایمنی توسط میکروب ها،	۴۹۸ طیف پاسخ های ایمنی به عفونت،	۴۹۸ التهاب گرانولوماتوز و تک هسته ای،	۴۹۹ واکنش سیتوپاتیک - تکثیر سلولی،	۴۹۹ نکروز بافتی،	۵۰۰ التهاب مزمن و اسکار،	۵۰۰ عفونت در افراد مبتلا به نقص ایمنی،	
۵۷۵ اصول کلی بیماری های میکروبی،	۴۷۵ دسته بندی عوامل عفونی،	۴۸۲ میکروبیوم،	۴۸۳ روش های شناسایی عوامل عفونی،	۴۸۳ بیماری های عفونی جدید و	۴۸۴ نو ظهور،	۴۸۵ عوامل بیوتروریسم،	۴۸۶ انتقال و انتشار میکروب ها،

بیماری های اسهالی سه علل مهم مرگ در کشورهای در حال پیشرفت است و مالاریا و سل در میان ده مورد برتر قرار دارند. بیماری های عفونی از علل بسیار مهم مرگ در میان کودکان، افراد مسن، مبتلایان به بیماری های ناتوان کننده مزمن و وضعیت های اکتسابی یا ارثی نقص ایمنی (مانند AIDS)، و بیماران دریافت کننده داروهای سرکوب ایمنی می باشد.

## دسته بندی عوامل عفونی

عوامل عفونی به محدوده وسیعی از طبقه بندی ها تعلق دارند و از نظر اندازه از تجمعات پروتئینی پرپرون های کمتر از ۲۰ نانومتر تا کرم های نواری ۱۰ متری متفاوتند (جدول ۱-۹).

## پرپرون ها

پرپرون ها از شکل های غیر طبیعی پروتئین میزبان (که پروتئین های پرپرونی (PrP) نامیده می شوند) ساخته می شوند. این عوامل باعث انسفالوپاتی های اسفنجی<sup>۱</sup> قابل انتقال شامل کرو<sup>۲</sup> (مرتبط با

انسان در معرض هزاران عامل عفونی، از ویروس های میکروسکوپی تا کرم های نواری چندمتری قرار دارد. این فصل به مرور اصول کلی بیماریزایی بیماری های عفونی می پردازد و تغییرات هیستوپاتولوژیک مشخصه در دسته های مختلف بیماری های عفونی را شرح می دهد. عفونت هایی که اعضاء خاص را درگیر می کنند در دیگر فصل های این کتاب بحث می شوند.

## اصول کلی بیماری های میکروبی

بیماری های عفونی، با وجود در دسترس بودن و استفاده واکسن های مؤثر و آنتی بیوتیک ها، هنوز یکی از مشکلات مهم بهداشتی در ایالات متحده و جهان هستند. آنفلوانزا و پنومونی هشتمین علت مرگ در ایالات متحده هستند. در کشورهای با درآمد کم، دسترسی محدود به خدمات سلامت، شرایط زندگی غیر بهداشتی، و سوء تغذیه منجر به بار حجیمی از بیماری های عفونی می شود. عفونت های تنفسی تحتانی، HIV/AIDS، و

1- spongiform encephalopathy

2- kuru

جدول ۹۰۱ کلاسی‌های پاتوژن‌های انسانی

طبقه‌بندی رده‌ها	اندازه	محل انتشار	مثال‌ها	بیماری‌ها
پریون‌ها	<20nm	داخل سلولی	پروتئین پریونی	بیماری کروتز فلد - جاکوب
ویروس‌ها	20-300nm	داخل سلولی اجباری	پولیوویروس	پولیومیلیت
باکتری‌ها	2-15µm	داخل سلولی اجباری	کلامیدیا تراکوماتیس	تراخم
		خارج سلولی	استری‌توکوک پنومونیه	پنومونی
		داخل سلولی اختیاری	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	سل
قارچ‌ها	2-200µm	خارج سلولی	کاندیدا آلیککس	برفک
		داخل سلولی اجباری	هیستوپلاسما	هیستوپلاسموز
تک سلول‌ها	1-50µm	خارج سلولی	تریپانوزوما گامبینز	بیماری خواب
		داخل سلولی اختیاری	تریپانوزوما کروزی	بیماری شاگاس
		داخل سلولی اجباری	لیشمانیا دونرانی	کالازار
کرم‌ها	3mm-10m	خارج سلولی	وشریا بانکروفتی	فیلاریاز
		داخل سلولی	تریشینلا اسپیرالیس	تریشینوز

لیپیدی، روش تکثیر، نوع سلول ترجیح داده شده برای تکثیر (تروپسم<sup>۲</sup>) یا نوع بیماری‌زایی که باعث می‌شوند (جدول ۹۰۲-۹)، تقسیم می‌گردند. بعضی اجزاء و ذرات ویروسی درون سلول‌های عفونی تجمع پیدا می‌کنند و اجسام انکلوژیونی خاصی را تشکیل می‌دهند که ممکن است توسط میکروسکوپ نوری دیده شوند و برای تشخیص مفید باشند (شکل ۹۰۱-۹). برای مثال سلول‌های آلوده به سیتومگالوویروس (CMV) بزرگ شده و انکلوژیون‌های بزرگ هسته‌ای ائوزینوفیلی و انکلوژیون‌های کوچکتر سیتوپلاسمی را پدیدار می‌کنند. ویروس‌های هرپس انکلوژیون بزرگ هسته‌ای که توسط شبیح روشنی احاطه شده است را تشکیل می‌دهند. آبله و ویروس هرپس انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی مشخصه ایجاد می‌کنند. با این حال، بسیاری از ویروس (مثل پولیوویروس‌ها) انکلوژیون تولید نمی‌کنند.

ویروس‌ها به عنوان عامل سهم بزرگی از عفونت‌های انسانی می‌توانند از راه‌های مختلفی بیماری ایجاد کنند. بسیاری ویروس‌ها بیماری‌های موقت ایجاد می‌کنند (مثل سرماخوردگی و آنفلوانزا). دیگر ویروس‌ها از بدن حذف نمی‌شوند و در درون سلول‌های میزبان تا سال‌ها پایدار می‌مانند و می‌توانند به تکثیر در سلول ادامه دهند (مثل عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B [HBV]) تا در اشکال غیرتکثیری با توان بازفعالی در آینده زنده بمانند (که عفونت نهفته<sup>۳</sup> نامیده می‌شود). برای مثال ویروس هرپس زوستر که عامل آبله‌مرغان است می‌تواند وارد ریشه گانگلیون خلقی شود، در آن جا نهفته شود و بعداً به صورت

انسان‌خواری)، بیماری کروتزفلد - جاکوب (CJD)، انسفالوپاتی اسفنجی گاوی (یا BSE، که بیشتر با نام "بیماری جنون گاوی" شناخته می‌شود) و نوعی از بیماری کروتزفلد - جاکوب (که احتمالاً به علت خوردن گاو آلوده به BSE منتقل می‌شود) می‌شوند. PrP به طور طبیعی در نوروها یافت می‌شود. بیماری هنگامی اتفاق می‌افتد که PrP دچار تغییرات ساختاری می‌شود و این تغییر با مقاومت پروتئازی آن مداخله می‌کند. تبدیل PrP طبیعی حساس به پروتئاز به نوع غیرطبیعی توسط PrP مقاوم به پروتئاز طبیعت عفونی این بیماری‌ها را توضیح می‌دهد. تجمع PrP غیرطبیعی باعث آسیب نورونی و تغییرات بیماری‌زای اسفنجی در مغز می‌شود. جهش‌های خودبه‌خودی و به ارث رسیده در PrP که آن را به پروتئاز مقاوم می‌کند، به ترتیب در انواع تک‌گیر و خانوادگی CJD دیده شده است. CJD می‌تواند به صورت یاتروژن توسط جراحی، پیوند عضو و یا اهدا خون، از فردی به فرد دیگر منتقل شود. این بیماری‌ها با جزئیات در فصل ۲۳ بحث خواهد شد.

### ویروس‌ها

ویروس‌ها انگل‌های درون سلولی اجباری هستند که برای تکثیر به دستگاه سوخت‌وساز میزبان اتکا می‌کنند و از یک ژنوم اسید نوکلئیکی که توسط یک پوشش پروتئینی (که کپسید نامیده شده و گاهی در غشاء لیپیدی وارد می‌شود) احاطه می‌شود، تشکیل می‌شوند. ویروس‌ها براساس ژنوم اسید نوکلئیکی خود (DNA یا RNA ولی نه هر دو)، شکل کپسید، وجود یا عدم یک پوشش

1- Mad cow disease

2- Tropism

3- latent

جدول ۹-۲ بیماری‌های ویروسی انتخابی و پاتوژن‌های آنها

دستگاه عضوی	پاتوژن	بیماری(ها)
تنفسی	آدنوویروس رینوویروس ویروس آنفلوآنزا A و B ویروس سن‌سیشیال تنفسی	عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، کونژنکتیویت عفونت دستگاه تنفسی فوقانی آنفلوآنزا برونشیولیت، پنومونی
گوارشی	ویروس اوریون روتاویروس نوروویروس ویروس هپاتیت A ویروس هپاتیت B ویروس هپاتیت D ویروس هپاتیت C ویروس هپاتیت E	اوریون، پانکراتیت، اورکیت گاستروانتریت کودکی گاستروانتریت هپاتیت حاد ویروسی هپاتیت حاد یا مزمن ویروسی همراه با عفونت هپاتیت B: هپاتیت حاد یا مزمن هپاتیت حاد یا مزمن ویروسی هپاتیت حاد ویروسی
سیستمیک با ضایعات پوستی	ویروس آبله ویروس روبلا ویروس وارسلا زوستر ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۲	آب له (روبوئلا) سرخچه (روبلا) آبله‌مرغان، زونا هرپس دهانی (تبخال) هرپس تناسلی
سیستمیک با اختلالات خونی	سیتومگالوویروس ویروس ایشتن‌بار HIV-1 و HIV-2	بیماری آنکلوژیونی سیتومگالی در نوزاد، گاستروانتریت در بیماران پیوندی مونونوکلئوز عفونی ایدز
زگیل‌های پوستی / تناسلی	پاپیلوماویروس	کوندیلوم، سرطان سرویکس
دستگاه عصبی مرکزی	پولیو ویروس ویروس JC ویروس زیکا	پولیومیلیت لوکوآنسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده (فرصت‌طلب) میکروسفالی مادرزادی

ولی فاقد هسته و دیگر اندامک‌های محصور با غشا هستند. غشاء سلولی اکثر باکتری‌ها توسط دیواره سلولی حاوی پپتیدوگلیکان احاطه شده است که پلیمری از زنجیره‌های دراز متصل شده با پل‌های پپتیدی می‌باشد. دو شکل شایع ساختار دیواره سلولی وجود دارد: دیواره ضخیم که رنگ کریستال ویوله<sup>۱</sup> را به خود می‌گیرد (باکتری گرم مثبت) و دیواره نازک که به وسیله غشاء خارجی احاطه شده است (باکتری گرم منفی) (شکل ۹-۲). باکتری‌ها براساس رنگ‌آمیزی گرم (مثبت یا منفی)، شکل (انواع کروی کوکسی و میله‌ای شکل‌ها یامیل هستند) (شکل ۹-۳) و نیاز به اکسیژن (هوازی یا بی‌هوازی) دسته‌بندی می‌شوند. باکتری‌های متحرک، تاژک<sup>۲</sup> دارند. تاژک فیلامان درازی است که از سطح سلول گسترش یافته و با چرخش خود باکتری را حرکت

دوره‌ای فعال شده و زونا (بیماری دردناک پوستی) ایجاد کند. بعضی ویروس‌ها در تبدیل سلول میزبان به تومور خوش‌خیم یا بدخیم دخالت دارند (مثل ویروس پاپیلومای انسانی [HPV] که زگیل‌های خوش‌خیم و کارسینوم سرویکس را القا می‌کند). گونه‌های متفاوت ویروس‌ها می‌توانند تابلوی بالینی یکسانی ایجاد کنند (مثل عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی) و یا برعکس، یک ویروس می‌تواند برحسب سن یا وضعیت ایمنی میزبان باعث تظاهرات بالینی متفاوتی شود (مثل CMV که در افراد نقص ایمنی منجر به آسیب مادرزادی نورولوژیک یا گاستروانتریت می‌شود).

### باکتری‌ها

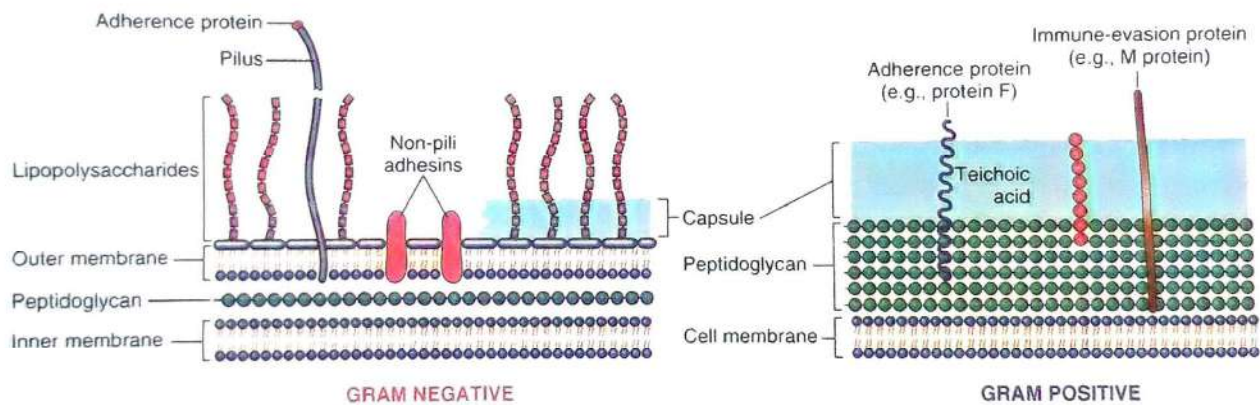
باکتری‌ها پروکاریوت هستند، به این معنی که دیواره سلولی دارند

1- crystal-violet stain

2- flagella



شکل ۹-۱ مثال‌هایی از انکلوژیون‌های ویروسی (A) عفونت سیتومگالوویروس در ریه، سلول‌های عفونی انکلوژیون‌های واضح هسته‌ای (پیکان بلند) و ناواضح سیتوپلاسمی (پیکان کوتاه) را نشان می‌دهند. (B) عفونت ویروس واریسل‌زوستر در پوست. هم ویروس هرپس سیمپلکس و هم ویروس واریسل‌زوستر تغییرات مشخصه سیتوپاتولوژیک را نشان می‌دهند. این تغییرات شامل پیوستن سلول‌های اپی‌تلیالی و ایجاد سلول‌های چند هسته‌ای با قالبی شدن یک هسته با هسته‌های دیگر (پیکان بلند) و انکلوژیون‌های هسته‌ای شیخ‌دار انوزینوفیلی (پیکان کوتاه) هستند. (C) عفونت ویروسی هپاتیت B در کبد. در عفونت‌های مزمن، هپاتوسیت‌های آلوده سیتوپلاسم گرانولر منتشر (شیشه مات<sup>۱</sup>) را نشان می‌دهند که بازتاب تجمعات آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) است.



شکل ۹-۲ مولکول‌های روی سطح باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت درگیر در بیماری‌های عفونت.

می‌شوند (جدول ۹-۳). کلامیدیا و ریکتز باکتری‌های داخل سلولی اجباری هستند که به ترتیب در درون واکوئل‌های محصور در غشای سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال تکثیر می‌شوند. این باکتری‌ها اکثر و یا تمام انرژی خود (ATP) را از سلول میزبان می‌گیرند. کلامیدیا تراکوماتیس شایع‌ترین علت عفونی ناباروری زنان (به علت اسکار گذاشتن و تنگ‌شدن لوله‌های فالوپ) و کوری (به علت عفونت مزمن ملتحمه که در نهایت منجر به اسکار و کدر شدن قرنیه می‌شود) است. ریکتز به سلول‌های اندوتلیالی که در آن رشد می‌کند آسیب می‌زند و منجر به

می‌دهد. بعضی باکتری‌ها پیلی دارند که برآمدگی سطحی دیگری است که می‌تواند باکتری را به سلول‌های میزبان تا ماده زمینه‌ای خارج سلولی متصل کند. باکتری‌ها، DNA، RNA و پروتئین‌هایشان را خود تولید می‌کنند ولی برای شرایط مساعد رشد به میزبان خود متکی هستند. بسیاری از باکتری‌ها هنگامی که در (بدن) میزبان رشد می‌کنند خارج سلولی باقی می‌مانند، در صورتی که بقیه در درون یا بیرون سلول‌های میزبان زنده می‌مانند و تکثیر می‌شوند (باکتری‌های درون‌سلولی اختیاری<sup>۲</sup>) و تعدادی فقط در درون سلول‌های میزبان رشد می‌کنند (باکتری‌های درون‌سلولی اجباری).

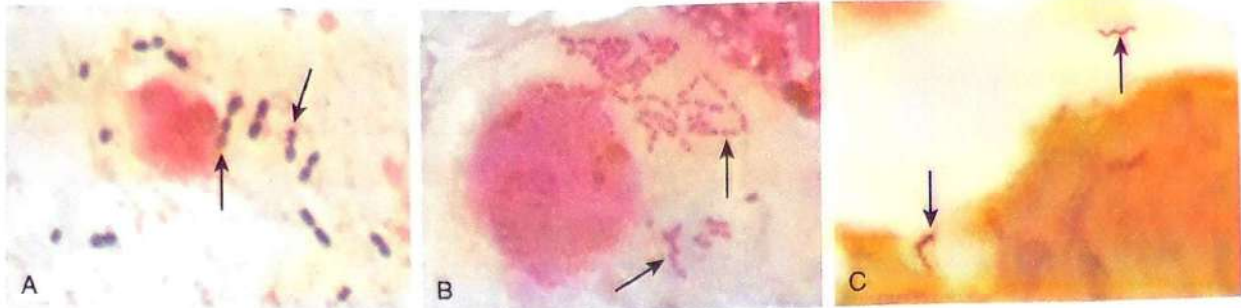
باکتری‌ها موجب طیفی از بیماری‌ها از فارنژیت معمول و عفونت‌های مجاری ادراری تا بیماری‌های نادری مانند جزام

1- ground glass

2- facultative intra cellular bacteria

جدول ۳-۹ بیماری‌های انتخابی باکتریایی و پاتوژن‌های آنها

دسته‌بندی بالینی میکروبیولوژی	گونه‌ها	تظاهرات شایع بیماری
عفونت باکوکسی پیوژن	استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک اپیدرمیس استریتوکوک پیوژن استریتوکوک پنومونیه نایسریا مننژیتیدیس نایسریا گنوره	آبسه، سلولیت، پنومونی، سپسیس فارنژیت، باد سرخ، مخملک پنومونی لوبی، مننژیت مننژیت گنوره
عفونت‌های گرم منفی	اشریشیا کولی، کلبسیلا پنومونیه، انتروباکتر آئروژن، پروتئوس میرایلیس، سراتیا مارسنس، سودومونا آئروژینوزا، باکتریوئید فرازیلیس لژیونلا پنوموفیلا	عفونت‌های مجاری ادراری، عفونت زخم، آبسه، پنومونی، سپسیس، شوک، اندوکاردیت بیماری لژیونر
عفونت‌های کلستریدیومی	کلستریدیوم تتانی کلستریدیوم بوتولینوم کلستریدیوم پرفرنجنس، کلستریدیوم سیتیکوم کلستریدیوم دیفیسیل	کزاز (قفل شدن فک) بوتولیسم (مسمومیت غذایی فلج‌کننده) قانقاریای گازی، سلولیت نکروزدهنده کولیت غشای کاذب
عفونت‌های باکتریایی مشترک با حیوان	باسیلوس آنتراسیس یرسینیا پستیس فرانسیسلا تولا رنسیس بروسلا ملتسنسیس، بروسلا سوئیس، بروسلا ابورتوس بورلیا رکورنتیس بورلیا بورگدورفری	سیاه زخم طاعون خیارکی تولارمی بروسلوز (تب نوسانی) تب راجعه بیماری لایم
عفونت‌های تریپونمایی	تریپونما پالیدوم	سیفلیس
عفونت‌های مایکوباکتریایی	مایکوباکتریوم توبرکلوز، M، بوویس مایکوباکتریوم لهره مایکوباکتریوم کانزاسی، مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس	سل جذام عفونت‌های مایکوباکتریومی غیر تیبیک
عفونت‌های اکتینومیستی	کمپلکس نوکاردیا آستروئیدس اکتینومایسیس اسرائیلی	بیماری ریوی، آبسه مغزی آبسه سر و گردن
بیماری‌های مسری کودکان	هموفیلوس آنفلوانزا بوردتلا پرتوزیس کورینه باکتریوم دیفتریه	مننژیت، عفونت‌های تنفسی فوقانی و تحتانی سیاه سرفه دیفتری
عفونت‌های گوارشی	انتروپاتوژنیک اشریشیا کولی، گونه‌های شیگلا، ویبرو کلره، کمپیلوباکتر ژژونی، کمپیلوباکتر کولی، یرسینیا انتروکولیتیکا، گونه‌های سالمونلا سالمونلا انتریک سروتپ تیپی سالمونلا انتریک سروتپ تیپی	گاستروانتریت تهاجمی یا غیر تهاجمی تب تیفوئید



شکل ۳-۹ تنوع ریخت شناسی باکتریایی. باکتری‌ها با پیکان نشان داده شده‌اند. (A) نمونه رنگ آمیزی گرم خلط از بیماری با پنومونی. کوکسی‌های گرم مثبت و کشیده به صورت جفت و در زنجیرهای کوتاه (*Streptococcus pneumoniae*) و نوتروفیل‌ها آشکار هستند. (B) نمونه رنگ آمیزی گرم لاواژ برونکوآلوئولار که اجسام میله‌ای (گرم منفی و داخل سلولی مشخصه اعضاء اتروباکتریاسه مثل *Klebsiella pneumoniae* یا *Escherichia coli*) را نشان می‌دهد. (C) نمونه رنگ آمیزی نقره بافت مغز فردی با مننگوانسفالیت بیماری لایم. دو اسپیروکت مارپیچی (*Borrelia burgdorferi*) با پیکان‌ها مشخص شده‌اند. A, B, C در بزرگنمایی‌های متفاوتی هستند.

می‌کنند. قارچ می‌تواند هاگ‌های جنسی و به طور شایع‌تر هاگ‌های غیرجنسی به نام کونیدی<sup>۴</sup> تولید کند، که مورد اخیر بر روی ساختارهای اختصاصی یا اجسام میوه‌ای<sup>۵</sup> به وجود آمده در امتداد فیلامان‌های هیفه‌ای ایجاد می‌شود.

قارچ‌ها می‌توانند عفونت‌های سطحی یا عمقی ایجاد کنند.

- عفونت‌های سطحی پوست، مو و ناخن‌ها را درگیر می‌کنند. گونه‌های قارچی که عفونت سطحی ایجاد می‌کنند درماتوفیت نامیده می‌شوند. عفونت‌های پوست تینه‌آ نامیده می‌شوند، بنابراین، تینه‌آ پدیس همان پای ورزشکاران<sup>۶</sup> و تینه‌آ کاپیتیس کرم حلقه‌ای سر<sup>۷</sup> است. بعضی قارچ‌های خاص پوست به بافت زیرجلدی تهاجم می‌کنند و باعث آبسه یا گرانولوم می‌شوند که گاهی مایستوما<sup>۸</sup> نامیده می‌شود.

- عفونت عمقی پوست می‌تواند به صورت سیستمیک انتشار یابد یا به بافت‌ها تهاجم کرده و اعضا حیاتی را در میزبان با نقص ایمنی مختل تخریب کند، اما در میزبانی که از دیگر نظرها طبیعی است، عموماً بهبود یافته و یا نهفته باقی می‌ماند.

قارچ‌ها به دو دسته گونه‌های اندمیک و فرصت طلب تقسیم می‌شوند:

- |   |                  |
|---|------------------|
| 1- rod  | 2- Free living   |
| 3- thermal dimorphism   | 4- conidia       |
| 5- fruiting body: sporocarp یا fruiting body:   |                  |
| ساختاری چندسلولی است که ساختارهای تولیدکننده هاگ مثل یازیدی یا آسکی در آن تولید می‌شوند |                  |
| 6- athletes foot  | 7- tinea capitis |
| 8- mycetoma   |                  |

واسکولیت خونریزی دهنده می‌شود. این واسکولیت اغلب به صورت راش قابل مشاهده است، ولی به دستگاه عصبی مرکزی (CNS) نیز می‌تواند آسیب بزند (مثل تب منقوط کوه‌های راکی و تیفوس اپیدمیک) که در این صورت عوارض کشنده بالقوه دارد. ریکتزیا به وسیله حاملین بند پا مثل شپش (در نوع اپیدمیک)، کنه (در تب منقوط کوه‌های راکی و ارلیشوز و مایت (در تیفوس اسکراب)، منتقل می‌شود.

مایکوپلاسما و جنس مرتبط آن اوره‌آ پلاسما در میان باکتری‌های پاتوژن خارج سلولی به علت نداشتن دیواره سلولی، منحصر به فرد هستند. این دو، کوچکترین ارگانیسم‌های زنده آزاد<sup>۲</sup> شناخته شده هستند (۱۲۵ تا ۳۰۰ نانومتر).

### قارچ‌ها

قارچ‌ها یوکاریوت‌هایی هستند که دیواره‌های سلولی حاوی کربوهیدرات‌های پیچیده‌ای مانند بتاگلوکان‌ها، کیتین، و گلیکوپروتئین‌های مانوزیله دارند. رنگ آمیزی فلورسان کالکوفلور - سفید که به کیتین متصل می‌شود، روش کاربردی برای شناسایی قارچ در نمونه‌های بیماران است. بررسی از نظر بتاگلوکان‌ها در خون برای تشخیص عفونت‌های منتشر قارچی استفاده می‌شود. قارچ‌ها هم می‌توانند به صورت سلول‌های مخمری گرد و هم به صورت هیفه‌های فیلامان دار باریک رشد کنند. هیفه‌ها می‌توانند دیواره‌دار (دیواره سلولی، هر سلول را مجزا می‌کند) و یا بدون دیواره باشند که وجه افتراق تشخیصی مهمی در داده‌های بالینی است. بسیاری از قارچ‌های بیماریزا دوگانگی دومیایی<sup>۳</sup> دارند که به این معنی است که در دمای اتاق به صورت هیفه‌ای و در دمای بدن به صورت مخمری رشد



شکل ۴-۹ عروق خونی منتهی و گونه‌های مهاجم عروقی *Mucor* به پهنای نامنظم و زاویه نزدیک به قائمه شاخه هیغه (پیکان) توجه کنید.

اکنونکوک<sup>۱۱</sup> را در خود داشته باشند. کرم‌های بالغ، هنگامی که در بدن انسان ساکن می‌شوند تکثیر نمی‌شوند، بلکه تخم یا لارو تولید می‌کنند که عموماً از طریق مدفوع پخش می‌شود. اصولاً شدت بیماری در تناسب با تعداد تکثیر ارگانیسم‌های عفونی است؛ برای مثال، تحمیل بار ۱۰ کرم قلابدار باعث بیماری بالینی نمی‌شود یا بیماری خفیفی ایجاد می‌کند، در حالی که ۱۰۰۰ کرم قلابدار آن قدر از خون (بدن) استفاده می‌کنند که باعث کم‌خونی شدید<sup>۱۲</sup> می‌شود. در بعضی عفونت‌های کرمی مثل شیتوزوما<sup>۱۳</sup>، بیماری بیشتر به علت پاسخ‌های ایمنی به تخم‌ها یا لاروها ایجاد می‌شود تا کرم‌های بالغ.

کرم‌ها متشکل از سه گروه هستند:

- کرم‌های گرد (نماتودها)<sup>۱۴</sup> در مقطع عرضی، حلقوی و غیرقطعه‌ای هستند. نماتودهای روده‌ای شامل آسکاریس لومبریکوئید، استرونژیلوئید استرکورالیس<sup>۱۵</sup> و کرم‌های قلابدار هستند. نماتودهای حمله‌کننده به بافت شامل فیلاریا و تریشنا اسپیرالیس<sup>۱۶</sup> هستند (شکل ۵-۹).
- کرم‌های نواری (سستودها) از یک سر (اسکولکس) و نواری از قطعات پهن تخت (پروگلوتیدها) تشکیل شده‌اند. این کرم‌ها مواد غذایی را از راه پوشش خارجی<sup>۱۷</sup> خود دریافت می‌کنند و لوله گوارشی ندارند. سستودها شامل کرم‌های

• قارچ‌های آندمیک گونه‌های مهاجمی هستند که به نقاط جغرافیایی خاصی محدودند (مثلاً کوکسیدوئید به جنوب غربی ایالات متحده و هیستوپلاسما به دره رودخانه اوهایو محدودند).

• در مقام مقایسه، قارچ‌های فرصت‌طلب (کاندیدا، آسپرژیلوس، کریپتوکوکوس) میکروارگانیسم‌هایی هستند که در همه جا وجود دارند. این قارچ‌ها هم در افراد کلونیزه می‌شوند و هم از منابع‌های محیطی کسب می‌شوند. در افراد با نقص ایمنی قارچ‌های فرصت‌طلب باعث عفونت‌های مهاجم تحدیدکننده حیات می‌شوند که با نکرور بافتی، خونریزی و انسداد عروقی و پاسخ التهابی اندک یا عدم پاسخ ایمنی مشخص می‌شوند (شکل ۴-۹). بیماران دچار AIDS اغلب به وسیله عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب مثل پنوموسیستیس جیرووکی (که قبلاً پنوموسیستیس کارینی نامیده می‌شد) آلوده می‌شوند.

### تک سلول‌ها

تک سلول‌ها یوکاریوت‌های تک سلولی هستند که از علل مهم بیماری و مرگ در کشورهای در حال توسعه می‌باشند. تک سلول‌ها می‌توانند به صورت خارج سلولی در دستگاه اداری تناسلی و یا در درون انواع متفاوتی از سلول‌ها (پلاسمودیوم<sup>۱</sup> در گلبول قرمز، لیشمانیا<sup>۲</sup> در ماکروفاژها) تکثیر شوند. تریکومونا و اریتریا<sup>۳</sup> انگل تک سلول تازک‌داری است که به صورت جنسی منتقل می‌شود و اغلب در واژن و یورترای مردان کلونیزه می‌گردد. شایع‌ترین تک سلول‌های روده‌ای که انتاموبا هیستولیتیکا<sup>۴</sup> و زیاردیا لامبلیا<sup>۵</sup> هستند به صورت کیست‌های غیرمتحرک موجود در غذا یا آب آلوده خورده می‌شوند سپس تبدیل به تروفوزوئیت‌های<sup>۶</sup> متحرک شده و به سلول‌های اپیتلیال متصل می‌شوند. تک سلول‌های خونی (مثل پلاسمودیوم، تریپانوزوم<sup>۷</sup> و لیشمانیا) به وسیله حشرات ناقل، قبل از انتقال به میزبان جدید تکثیر می‌یابند. توکسوپلاسما گوندی<sup>۸</sup> به وسیله تماس با گونه‌هایی که اووسیت دفع می‌کنند و هم با خوردن گوشت خوب پخته نشده حامل کیست، رخ می‌دهد.

### کرم‌ها

کرم‌های انگلی ارگانیسم‌های کاملاً تمایز یافته چند سلولی هستند. چرخه زندگی آنها پیچیده است. اکثر آنها بین تولیدمثل جنسی در میزبان قطعی و تکثیر غیرجنسی در یک میزبان بینابینی یا ناقل در نوسان می‌باشند. بنابراین، برحسب گونه، انسان‌ها می‌توانند کرم‌های بالغ (مثل آسکاریس لومبریکوئید<sup>۹</sup>)، اشکال نارس (مثل توکسوکارا کانینس<sup>۱۰</sup>) یا اشکال لاروی غیرجنسی (مثل

- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1- plasmodium               | 2- leishmania            |
| 3- trichomonas vaginalis    | 4- Entamoeba histolytica |
| 5- Giardia lamblia          | 6- trophozoite           |
| 7- Trypanosoma              | 8- Toxoplasma gondii     |
| 9- Ascaris lumbricoides     | 10- Toxocara canis       |
| 11- Echinococcus            | 12- severe anemia        |
| 13- Sarcosomiasis           | 14- nematodes            |
| 15- Strongyloid stercoralis | 17- Tegument             |
| 16- Trichinella spiralis    |                          |





شکل ۵-۹ لارو تریشنا اسپیرالیس پیچیده شده در سلول عضله اسکلتی.

(مانند لوله گوارش، پوست، راه‌های هوایی فوقانی، و واژن). با این‌که اکثر این ارگانسیم‌ها، به میزان سال آسیب وارد نمی‌کنند، بعضی از آنها منجر به بیماری‌هایی مانند عفونت‌های پوست بافت نرم (استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک پیوژنز)، آکنه (پروپیونی‌باکتریوم آکنس)، و پوسیدگی دندان (استرپتوکوک میتوس) می‌شوند. میکروبیوم نقش‌های مهمی در سلامت و تکامل طبیعی دارد. در لوله گوارش، برای حفظ یکپارچگی اپی‌تلیوم و عملکرد طبیعی سیستم ایمنی روده، و مهار رقابتی تهاجم و کلونیزاسیون توسط میکروب‌های بالقوه بیمارزا، فلور نرمال مسئولیت جذب غذای هضم شده را بر عهده دارد. همچنین میکروبیوم روده به عنوان تنظیم‌کننده وضعیت تغذیه‌ای عمل می‌کند.

تکنیک‌های جدید شناسایی باکتریایی بر اساس توالی‌یابی RNA ریبوزومی، درک ما را نسبت به میکروبیوم به طرز چشمگیری افزایش داده است:

- در افراد سالم، میکروبیوم بسیار متنوع است. برای مثال، تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۰۰۰ گونه باکتری در فلور نرمال روده یک فرد وجود داشته باشد. در یک فرد سالم، بخشی از جمعیت باکتریایی در محل‌های مختلف بدن در طول زمان نسبتاً ثابت است، اما ممکن است توسط رژیم غذایی و محیط تغییر کند.
- تنوع باکتری‌ها در حفره دهان و مدفوع در بیشترین حد؛ در پوست، متوسط؛ و در واژن به کمترین میزان می‌باشد.
- میکروبیوم‌های باکتریایی در قسمت‌ها مختلف بدن در افراد متفاوت، نسبتاً مشابه است.

دیس‌بیوز<sup>۲</sup> عبارت است از تغییرات ترکیب میکروبیوم که منجر به بیماری می‌شود. این تغییرات ممکن است ناشی از درمان یا شرایط پاتوفیزیولوژیک متخلفی شامل موارد زیر باشد:

- استفاده از بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها، عامل خطر مهمی برای عفونت‌های گوارشی ناشی از کستری‌دیوم دیفسیل تولیدکننده سم باشد. این آنتی‌بیوتیک‌ها، باکتری‌های همسفره را کشته یا مهار می‌کنند و منجر به رشد بیش از حد C. دیفسیل می‌شوند. در بسیاری از افرادی که بعد از درمان آنتی‌بیوتیکی عود داشته‌اند، ترمیم میکروبیوم توسط آنفوزیون دئودنومی مدفوع در بر دارنده فلور همزیست از دهنده‌های سالم، منجر به درمان موفق عفونت C. دیفسیل شده است.
- میکروبیوم مدفوع افراد چاق، تنوع کمتری نسبت به افراد لاغر دارد و نسبت دودمان باکتریایی نیز متفاوت است.

نواری ماهی، گوشت گاو و خوک هستند و در روده انسان یافت می‌گردند. لاروهایی که بعد از خوردن تخم کرم‌های نواری خاصی ایجاد می‌شوند، بیماری کیستیک در روده‌ها ایجاد می‌کنند به عنوان مثال لارو اکی‌نوکوس گرانولوزوس کیست هیداتید ایجاد می‌کند و لارو کرم نواری خوک کیست‌هایی به نام سیستی سرکوس در بسیاری اعضا تولید می‌کند.

- فلوک‌ها (ترماتودها) کرم‌های تخت برگ‌شکلی هستند که مکنده‌های بیرون زده‌ای برای اتصال به میزبان دارند. اینها شامل فلوک‌های کبد و ریه و شیستوزومیها می‌باشند.

### انگل‌های خارجی

انگل‌های خارجی عبارتند از حشرات (شپش، ساس، کک) یا عنکبوتیانی که به پوست متصل می‌شوند یا روی پوست و یا درون آن زندگی می‌کنند (مایت، کنه، عنکبوت‌ها). بیماری‌هایی که به‌طور مستقیم توسط بندپایان ایجاد می‌شوند مثل پدیکولوز ناشی از شپش متصل به موها یا گال ناشی از مایت‌هایی که در لایه شاخی نقب می‌زنند، به وسیله خارش و خراشیدن پوست<sup>۱</sup> مشخص می‌شوند. ممکن است قطعات دهانی همراه با مخلوطی از لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌های ارتشاحی در محل گزش پیدا شوند. همچنین بندپایان می‌توانند به عنوان ناقل دیگر عوامل بیمارزا مثل بورلیا بورگدورفری عامل بیماری لایم (که به وسیله کنه‌های گوزنی منتقل می‌شود)، عمل کنند.

### میکروبیوم

میکروبیوم عبارت است از جمعیت گوناگون میکروبی باکتری‌ها، قارچ‌ها، و ویروس‌های یافت شده در بدن انسان یا بر روی آن

1- excoriation

2- dysbiosis

جدول ۹-۴ روش‌های ویژه برای شناسایی عوامل عفونی

روش	عامل (عوامل) عفونی
رنگ‌آمیزی گرم	اکثر باکتری‌ها
رنگ‌آمیزی اسید - فست	مایکوباکتری‌ها، نوکاردیا (اصلاح شده)
رنگ‌آمیزی نقره	قارچ، لژیونلا، پنوموسیستیس
اسید - شیف دوره ای	قارچ، آمیب
موسی‌کارمین	کریپتوکوک
گیمسا	لیشمانیا، پلاسمودیوم
آنتی‌بادی‌ها	تمام رده‌ها
کشت	تمام رده‌ها
کاوشگرهای DNA	تمام رده‌ها
روش پروتئومی /	باکتری‌ها مایکوباکتری‌ها، قارچ‌ها
طیف‌سنجی توده‌ای	

نسبت این دودمان‌ها در افراد چاقی که رژیم غذایی خود را تغییر داده و وزن خود را کاهش می‌دهند، به حالت مشابه افراد لاغر تغییر می‌کند. هنگامی که حیوانات آزمایشگاهی توسط جمعیت‌های باکتری‌های مرتبط با رژیم غذایی پرچربی کلونیزه می‌شوند، دچار افزایش وزن بیشتری نسبت به کلونیزاسیون با جمعیت باکتریایی مرتبط با رژیم غذایی طبیعی می‌شوند.

• جمعیت‌های باکتریایی گوارش در افراد مبتلا به بیماری التهابی روده تغییر می‌کند بدین صورت که نسبت به افراد سالم، تنوع کمتر و تغییرات نسبت دودمان باکتریایی دارند. جالب است که بیماری التهابی روده موجب تغییر جمعیت ویروسی مدفوع می‌شود. نقش‌های ویژه باکتری‌ها و ویروس‌های مختلف در دیس‌بیوز گوارشی تحت بررسی بسیار فعال است.

### روش‌های شناسایی عوامل عفونی

روش‌های مختلفی برای شناسایی میکروارگانیسم‌ها در بافت و مایعات بدن وجود دارد:

- کشت. کشت‌های قارچی و باکتریایی در ترکیب با روش‌های دیگر برای تست‌های تشخیصی همچنان ضروری است، اما کشت ویروس‌ها به میزان زیادی توسط روش‌های دیگر، جایگزین شده است.
- بافت‌شناسی. بعضی عوامل عفونی را می‌توان در قطعات رنگ‌آمیزی شده با H&E<sup>۱</sup> مشاهده کرد (مانند اجسام انکلوزیونی تشکیل شده توسط CMV ویروس و هرپس سیمپلکس (HSV)؛ توده‌های باکتریایی که معمولاً رنگ آبی به خود می‌گیرند؛ کاندیدیا و موکور در میان قارچ‌ها؛ اکثر تک‌یاخته‌ها، تمام کرم‌ها). اما بسیاری از عوامل عفونی توسط رنگ‌آمیزی‌های خاصی مشاهده می‌شوند. رنگ‌هایی که ارگانیسم‌ها را بر اساس ویژگی‌های خاص دیواره سلولی یا پوشش آنها (رنگ‌های گرم، اسید فست، سیلور، موسی‌کارمین، و گیمسا) یا با نشانه‌گذاری با آنتی‌بادی‌های خاص شناسایی می‌کنند (جدول ۹-۴). ارگانیسم‌ها معمولاً در حاشیه در حال پیشرفت یک ضایعه بهتر از مرکز آن مشاهده می‌شوند (به خصوص اگر نکروز وجود داشته باشد).
- سرولوژی. عفونت‌های حاد را می‌توان از طریق سرولوژی و با شناسایی آنتی‌بادی‌های مختص پاتوژن در سرم تشخیص داد. وجود ایمونوگلوبولین M اختصاصی (IgM) کمی بعد از شروع علائم اغلب تشخیص است. به صورت جایگزین،

تیتراژ آنتی‌بادی خاصی را می‌توان به صورت زودرس ("حاد") یا مجدداً بعد از ۴ تا ۶ هفته بعد از عفونت ("دران نقاهت") اندازه‌گیری کرد؛ افزایش بیش از ۴ برابری تیتراژ، تشخیصی محسوب می‌شود. بررسی آنتی‌بادی‌های سرم برای تشخیص هپاتیت ویروس بسیار کاربردی است در بیماران مبتلا به سیفلیس یا مونونوکلئوز عفونی، آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصی پاتوژن نیستند ایجاد می‌شوند، و بررسی این آنتی‌بادی‌های دارای واکنش متقاطع برای تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد.

- روش‌های تشخیص مولکولی. برای تشخیص گنوره، عفونت کلامیدیا، سل، و انسفالیت هرپسی از تکنیک‌های تقویت اسید نوکلئیک (مانند PCR و تقویت با واسطه رونویسی) استفاده می‌شود. در مورد بعضی عوامل بیماری‌زا، بررسی‌های مولکولی نسبت به آزمون‌های سنتی، حساسیت بیشتری دارند. تست PCR مایع CSF برای انسفالیت ویروسی HSV حساسیتی در حدود ۸۰٪ دارد اما کشت ویروسی CSF حساسیتی کمتر از ۱۰٪ دارد. به صورت مشابهی، تست‌های اسید نوکلئیک برای کلامیدیای تناسلی، ۳۰-۱۰٪ موارد بیشتری نسبت به کشت سنتی کلامیدیا را شناسایی می‌کند. در مورد سایر عفونت‌ها، مانند گنوره، حساسیت تست‌های اسید نوکلئیک مشابه کشت است. در افراد پیوندی PCR کمی ویروس BK، CMV، و EBV برای سنجش بار ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. امروزه برای تشخیص عفونت‌های تنفسی ویروسی و باکتریایی، و

1- hematoxylin and eosin

عفونت‌های گوارشی ویروس، باکتریایی، و انگلی به صورت معمول از طرح‌های مولکولی برای شناسایی ۲۰ عامل بیماریزا یا بیشتر استفاده می‌شود. ارزیابی‌های کمی اسید نوکلئیک ویروسی برای راهنمایی درمان طبی بیماران مبتلا به HIV، HBV، و HCV استفاده می‌شوند. برای شناسایی عوامل بیماری‌زای نوپهور یا نادر، و برای بررسی‌های همه‌گیرشناختی، از توالی‌یابی نسل جدید، با یا بدون تقویت اولیه PCR استفاده می‌شود.

- پروتئومیکس می‌تواند از طیف‌سنجی توده‌ای برای شناسایی میکروارگانیسم‌های با محتوای پروتئینی استفاده کرد و به آزمایشگاه‌های بالینی روتین معرفی شده است. مزیت این روش، شناسایی سریع گونه‌های باکتریایی است اما برای تعیین حساسیت باکتریایی کاربرد ندارد. برای تعیین حساسیت باکتری هم‌چنان نیازمند کشت هستیم.

### بیماری‌های عفونی جدید و نوپهور

تعداد قابل توجهی از عوامل عفونی جدید در حال کشف هستند و علل متعددی برای این موضوع وجود دارد:

- بعضی از عوامل بیماری‌زا که احتمالاً قرن‌ها همراه انسان‌ها بوده‌اند، با پیشرفت روش‌های تشخیص شناسایی شده‌اند. به عنوان مثال، هلیکوباکتر پیلوری که منجر به گاستریت و بیماری زخم معده می‌شود. در دهه ۱۹۸۰ کشف شد. اخیراً، علل جدید برای جزام کشف شده است: مایکوباکتریوم پروماتوزیس. این عامل توسط توالی‌یابی DNA باکتریایی نمونه برداری بافتی بیمارانی که در اثر جزام فوت کردند شناسایی شد. این عامل نسبت نزدیک با مایکوباکتریوم پوره دارد که قبلاً شناخته شده بود.
- حیوانات منبعی برای عوامل عفونی جدیدی هستند که انسان را درگیر می‌کنند. دو کروناویروسی که موجب عفونت‌های شدید تنفسی در انسان می‌شوند (ویروس‌های COVMEERS و SARS)، احتمالاً از حیوانات به انسان انتشار پیدا کرده‌اند و به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲ شناسایی شدند. مثال‌های دیگری از عوامل بیماری‌زایی که از حیوانات به انسان انتشار پیدا کرده‌اند عبارتند از HIV و بورلیا بورگدورفری.
- میکروارگانیسم‌ها می‌توانند ژن‌هایی را کسب کنند که بیماری‌زایی شان را بهبود بخشیده یا به فایق آمدن بر دفاع میزبان کمک کنند. در سال ۲۰۱۱، تقریباً ۴۰۰ نفر در آلمان توسط سوش جدیدی از *E.coli* تولیدکننده سم شینگلا با بیماری‌زایی بالا که در جوانه بذر انتشار پیدا کرده بود بیمار

- شدند. سوش جدید از نوع دیگری از *E.coli* مشتق می‌شد که ژنی برای سم شینگلا را از یک باکتریوفاز کسب کرده بود. سایر پاتوژن‌ها به علت سرکوب ایمنی ناشی از AIDS یا درمان بری پیش‌گیری از رد پیوند یا درمان سرطان‌ها، شیوع بیشتری پیدا کرده‌اند (مانند ویروس هرپس انسانی ۸، کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم، P. جیرووسی).

سندرم‌های بالینی دیگری چند مدت بعد از شناسایی عوامل بیماری‌زا، شناخته می‌شوند (احتمالاً به علت عوامل دخیل جدید). با این که ویروس زیکا در سال ۱۹۴۷ در اوگاندا شناخته شد، برای سالیان زیادی، موارد انسانی بسیار کمی گزارش شده بود، تا وقتی که اخیراً این ویروس در کشورهای دیگری نیز دیده شد و طیف آن از آفریقا به آسیا، اقیانوس آرام، به آمریکا گسترش یافت. این ویروس عمدتاً توسط گونه‌های پشه آئدس منتقل می‌شود اما انتقال جنسی و احتمالاً انتقال خون نیز در انتقال آن دخیلند. گر چه بسیاری از افراد درگیر هیچ علائمی ندارند یا علائمشان خفیف است. این عفونت ممکن است با سندرم گیلن‌باره در ارتباط باشد. این سندرم، نوعی از ضعف عضلانی با شروع سریع است که در اثر آسیب سیستم عصبی توسط سیستم ایمنی به وجود می‌آید. عفونت ویروس زیکا در طول بارداری منجر به نقایص مادرزادی (شامل میکروسفالی) می‌شود. در طغیان سال ۲۰۱۵ در برزیل موارد بسیاری از مشکلات مادرزادی دیگر نیز تشخیص داده شد که نسبت به طغیان‌های قبلی بسیار بیشتر بود و منجر به نگرانی بین‌المللی اورژانسی سلامت عمومی شد. بررسی‌های بیشتر برای تعیین سایر متغیرهای دخیل در اثرات CNS مانند ژنتیک، عفونت همراه، ایمنی ناشی از عفونت‌های قبلی، یا عوامل محیطی در حال انجام است. فاکتورهای متعددی با ظهور بیماری‌های عفونی در ارتباط است:

- رفتار انسانی بر گسترش و دموگرافی عفونت‌ها تأثیر می‌گذارد. AIDS برای اولین بار عمدتاً به عنوان بیماری مردان همجنس‌باز و سوءاستفاده‌کنندگان مواد شناخته شد، اما در حال حاضر انتقال به جنس مخالف شایع‌تر است. در آفریقای جنوب صحرا که بیشترین موارد بیماری AIDS در آن وجود دارد، بیماری به طور غالب یک بیماری دیگر جنس‌بازی است. اپیدمی ویروس ایبولا در سال ۲۰۱۴، نسبت به طغیان‌های قبلی به کشورهای بیشتری گسترش یافت. یکی از علل آن جابه‌جایی مردم بین مرزها در آفریقای غربی و همچنین مراسم‌های خاکسپاری‌ای که در آن افراد با جسد تماس داشتند، می‌باشد. همانطور که در مورد SARS ذکر شد، این بیماری به علت مسافرت‌های

## جدول ۵-۹ عوامل بالقوه بیوتروریسم

بیماری‌ها و عوامل دسته A
سیاه زخم: باسیلوس آنتراکس
بوتولیسم: سم کلستریدیوم بوتولینوم
طاعون: یرسینیا پستیس
آبله: ویروس واریولا مازور
تولارمی: فرانسیسلا تولا رنسی
تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی: ابولا، ماربورگ، لاسا و سایر
بیماری‌ها و عوامل دسته B
بروسلوز: گونه‌های بروسل
سم اسپیلون کلستریدیوم پرفرنجنس
تهدیدات امنیت غذا: گونه‌های سالمونلا، اشرشیا کولی 0157:H7، شیگلا، غیره
گلندرز: بورخولدریا مالئی
ملیوروزیس: بورخولدریا سودومالئی
پستیکوس: کلآمیدیا پستیاکی
تب Q: کوکیلا بورتی
سم ریسین (ricin) دانه‌های کرچک ( <i>Ricinus Communis</i> )
انتروتوکسین B استافیلوکوکی
تب تیفوسی: ریکتزیا پروواژکی
انسفالیت ویروسی منتقله از طریق حشرات: انسفالیت اسبی و نزوتلایی، انسفالیت اسبی شرقی، انسفالیت اسبی غربی و سایر
تهدیدات امنیت آب: ویرو کرا، کریپتوسپوریدیوم پارووم، غیره
بیماری‌ها و عوامل دسته C
تهدیدات بیماری‌های عفونی نوظهور: ویروس نیپا، هانتاویروس و موارد محتمل دیگر

کدام بیماری به چه اندازه توانایی انتقال دارد، دشواری تولید و توزیع میکروارگانیسم چقدر است، چه می‌توان برای دفاع علیه آنها انجام داد و وسعت هراس گسترده‌ای که در جمعیت ایجاد می‌کند چقدر است، بررسی کرد. براساس این معیارها، یا سلاح‌های زیستی توسط CDC به سه دسته تقسیم می‌شوند: A، B و C (جدول ۵-۹).

عوامل با بیشترین خطر که در گروه A هستند به آسانی بخش می‌شوند و از یک فرد به فرد دیگر منتقل می‌گردند. این گروه عموماً بیماری‌هایی را ایجاد می‌کنند که میزان مرگومیر بالا با توانایی تأثیر عمده بر بهداشت عمومی دارند، می‌توانند پاندمی‌هایی ایجاد کنند که باعث وحشت عمومی و از هم گسستگی اجتماعی می‌شوند و احتمالاً نیاز به اقدامات ویژه برای آمادگی بهداشت عمومی دارند. برای مثال، ویروس آبله به علت سرایت‌پذیری زیاد و میزان مرگومیر موردی ۳۰٪ یا بالاتر و

هوایی انسان، به سرعت به ۲۴ کشور گسترش یافت.

تغییرات در محیط گهگاه میزان بیماری عفونی را تغییر می‌دهد. از بین رفتن جنگل‌ها در شرق ایالات باعث افزایش شدید موش‌ها و گوزن‌های حامل کنه‌های منتقل‌کننده بیماری لایم، بازبوز و اربیشوز شده است. گرمایش زمین نیز بر گسترش عفونت‌ها تأثیر گذاشته است. برای مثال پشه‌هایی که ناقل تب دانگ و ویروس زیکا بودند قبلاً در مرز ایالات متحده و مکزیک مستقر بودند ولی در حال حاضر در بیش از نیمی از ایالت‌ها وجود دارند. ویروس چیکونگويا، توسط پشه‌ها منتقل می‌شود. این ویروس موجب تب و درد مفصلی می‌شود که بعضی مواقع شدید است. این بیماری اولین بار در سال ۲۰۱۳ در آمریکایی‌ها مشاهده شد، و سرایت ویروس‌های دانگ و زیکا اخیراً در فلوریدا گزارش شده است.

بیماری‌های عفونی‌ای که در یک ناحیه جغرافیایی شایع هستند، ممکن است در اثر افزایش مسافرت یا جابه‌جایی پرندگان، بی‌مهرگان و حیوانات مبتلا، در منطقه جدیدی مشاهده شوند. به عنوان مثال، ویروس نیل غربی سال‌ها در اروپا، آسیا، و آفریقا شایع بود اما در سال ۱۹۹۹ برای اولین بار در ایالات متحده مشاهده شد. احتمالاً انتقال آن به دست یک پرنده یا پشه عفونی صورت گرفته است. ویروس‌های آنفلوآنزای H5 با بیماری‌زایی بالا، که منجر به مرگ تعدادی از بیماران در آسیا شد، در دو دهه اخیر از طریق جمعیت‌های پرندگان و در اثر مهاجرت طبیعی و انتقال پرندگان اهلی در کل دنیا انتشار یافت.

عوامل بیماری‌زا سریعاً با فشارهای اختصاصی اعمال شده به علت استفاده (و استفاده بیش از حد) گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها سازگار می‌شوند. مقاومت میکروبی به تدریج توسعه یافته است و در حال حاضر در مایکوباکتریوم توپرکلوزیس، نایسریا گنوره، استافیلوکوک اورئوس شایع است. به‌طور مشابه گسترش انگل‌های مقاوم به داروها، موربیدیته و مورتالیتیه مرتبط با عفونت پلاسماویدوم فالسیپاروم را به مقدار زیادی در آسیا، آفریقا و آمریکای لاتین افزایش داده است.

## عوامل بیوتروریسم

متأسفانه حملات آنتراکس سال ۲۰۰۱ به ایالات متحده تئوری تهدید بیوتروریسم را به واقعیت تبدیل کرد. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) میکروارگانیسم‌هایی که بیشترین خطر را به عنوان سلاح مطرح می‌کنند، براساس این مسئله که

فرصت طلب‌های بالقوه مثل *S.aureus* و *Candida albicans* است.

بیشتر میکروارگانیسم‌ها عامل عفونت‌های پوستی از طریق شکاف‌های پوستی مثل سوراخ‌های ریز پوستی (عفونت‌های قارچی)، زخم‌ها (استافیلوکوک‌ها)، سوختگی‌ها (*Pseudomonas aeruginosa*) و جراحات ناشی از دیابت یا فشار (عفونت‌های چند میکروبی) نفوذ می‌کنند. کاتترهای داخل وریدی راه ورودی برای عفونت منطقه‌ای یا سیستمیک ایجاد می‌کنند. فرورفتن سوزن<sup>۱</sup> می‌تواند دریافت‌کننده را در معرض خون آلوده قرار دهد و HBV، ویروس هپاتیت C (HCV) یا HIV را انتقال دهد. بعضی عوامل بیماری‌زا توسط نیش یک حشره یا حیوان به پوست نفوذ می‌کنند. نیش کک، کنه، پشه، مایت و شپش در پوست رخنه کرده و آربوویروس‌ها (علل تب زرد و انسفالیت)، باکتری‌ها (طاعون، بیماری لایم، تب منقوط کوه‌های راکی)، تک سلول‌ها (مالاریا، لیشرمانیوز) و کرم‌ها (فیلاریازیس) را منتقل می‌کنند. گزش حیوانی می‌تواند باعث عفونت توسط باکتری‌هایی مانند پاستورلا یا ویروس‌های خاصی مثل هاری شود. تنها تعداد کمی از میکروارگانیسم‌ها می‌توانند به پوست غیر آسیب‌دیده منتقل شوند. برای مثال لارو شستوزومیا که از حلزون‌های آب شیرین دفع می‌شود توسط آنزیم‌هایی که ماده زمینه‌ای خارج سلولی را حل می‌کنند به پوست شناگران نفوذ می‌کند. قارچ‌های به خصوص (درماتوفیت‌ها) می‌توانند لایه شاخی پوست، مو و ناخن‌های سالم را آلوده کنند.

### لوله گوارشی

بیماری‌های لوله گوارشی توسط غذا یا آب آلوده شده با مواد مدفوعی منتقل می‌شوند. وقتی بهداشت کافی نیست، که ممکن است در بلایای طبیعی مثل سیل یا زلزله اتفاق بیفتد، بیماری‌های اسهالی شایع می‌شوند. ترشحات اسیدی معده دفاع مهمی است و برای بسیاری از بیماری‌های لوله گوارش کشنده می‌باشد. داوطلبان سالم تا وقتی که ۱۰<sup>۱۱</sup> ارگانیسم به آنها خورنده شد، به وسیله *Vibrio cholerae* آلوده نشدند، ولی با خنثی کردن اسید معده دوز آلوده‌کننده به ۱۰۰۰۰ برابر کاهش یافت. در مقام مقایسه، بعضی عوامل خوراکی مثل *Shigella* و کیست *Giardia* تقریباً در اسید معده پایدارند، بنابراین کمتر از ۱۰۰ ارگانیسم از هر کدام می‌تواند بیماری ایجاد کند.

بقیه موارد دفاع‌های طبیعی لوله گوارشی شامل (۱) لایه موکوسی چسبناک که اپی‌تلیوم روده‌ای را می‌پوشاند (۲) آنزیم‌های لیتیک لوزالمعده و پاک‌کننده‌های صفرا (۳) پپتیدهای

عدم درمان موثر ضد ویروسی، یک عامل دسته A است. آبله به آسانی از فردی به فرد دیگر و اصولاً از راه ترشحات تنفسی و تماس مستقیم با ویروس و ضایعات پوستی گسترش می‌یابد. از زمانی که واکسیناسیون روتین آبله در سال ۱۹۷۲ در ایالات متحده پایان یافت ایمنی رو به نقصان گذاشت و باعث شد جمعیت بسیار مستعد پذیرش این بیماری شود. نگرانی در این مورد که آبله می‌تواند در بیوتورریسم استفاده شود باعث مرسوم شدن دوباره واکسیناسیون برای تعدادی از کارکنان پزشکی و ارتش شده است.

عوامل دسته B تقریباً به آسانی انتشار می‌یابند، بیماری‌هایی را باعث می‌شوند که موربیدیت متوسط و مورتالیته کم دارند و نیازمند نظارت تشخیصی و درمانی به خصوص هستند. بسیاری از این عوامل می‌توانند در غذا یا آب گسترش پیدا کنند. عوامل دسته C شامل عوامل بیماری‌زای نوظهوری هستند که می‌توانند به علت در دسترس بودن، تولید، انتشار و استعداد موربیدیت و مورتالیته بالا برای انتشار فراگیر مهندسی شوند.

### انتقال و انتشار میکروب‌ها

میکروب‌ها می‌توانند از سطوح مختلف بدن وارد نیربان شوند و بعد از ورود، از راه‌های مختلفی منتشر می‌شوند.

### راه‌های ورود میکروب‌ها

میکروب‌ها می‌توانند از طریق شکاف‌های پوستی، استنشاق، بلعیدن یا انتقال جنسی وارد بدن میزبان شوند. اولین دفاع بر علیه عفونت، پوست سالم و سطوح مخاطی هستند که سدهای فیزیکی ایجاد و مواد ضد میکروبی تولید می‌کنند. به طور کلی، عفونت‌های تنفسی، گوارشی و ادراری تناسلی که حتی در افراد سالم نیز ایجاد می‌شوند توسط میکروارگانیسم‌های ویرولانی بوجود می‌آیند که قادرند سدهای اپیتلیومی دست نخورده را آسیب زنند یا به آن نفوذ کنند. در عوض، بیشتر عفونت‌های پوستی در افراد سالم به وسیله میکروارگانیسم‌های کمتر ویرولانی ایجاد می‌شوند که از طریق مکان‌های آسیب دیده وارد پوست می‌شوند (جدول ۶-۹).

### پوست

لایه خارجی متراکم و کراتینه‌زده پوست سد طبیعی علیه عفونت است و PH کم پوست (کمتر از ۵/۵) و حضور اسیدهای چرب از رشد میکروارگانیسم‌های غیر از فلور طبیعی جلوگیری می‌کند. پوست به‌طور طبیعی محل زندگی باکتری‌ها و قارچ‌ها شامل

1- needle stick

محل	دفاع‌های موضعی عمده	اساس شکست دفاع	عامل بیماریزا/بیماری
پوست	سد اپیدرمی	نقایص مکانیکی (سوراخ، سوختگی، زخم) فرو رفتن سوزن گزیدگی حشره یا حیوان	استافیلوکوک اورئوس، کاندیدا آلیکنز، سودومونا اثرورسوزا HIV، ویروس‌های هپاتیت تب زرد، طاعون، بیماری لایم، مالاریا، هاری، ویروس زیکا شیستوزوما
مجرای گوارشی	سد اپیدرمی	اتصال و تکثیر موضعی میکروب‌ها اتصال و تهاجم موضعی میکروب‌ها برداشت از طریق سلول‌های M	ویبروکلره، ژیا ردتیا شیگلا، سالمونلا، کمپیلوباکتر پولیویروس، بعضی باکتری‌های بیماریزا
	ترشحات اسیدی صفرا و آنزیم‌های پانکراسی فلور نرمال حفاظتی	کیست‌ها و تخم‌های مقاوم به اسید پوشش‌های خارجی میکروبی مقاوم مصرف آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف	بسیاری از تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها هپاتیت A، روتاویروس، نوروویروس کلستریدیوم دیفیسیل
مجرای تنفسی	پاکسازی موکوسیلیاری	اتصال و تکثیر موضعی میکروب‌ها فلج مزک‌ها توسط سموم	ویروس‌های آنفلوانزا هموفیلوس آنفلوانزا، M. پنومونیه، بوردتلا پرتوزیس
	ماکروفاژهای آلوئولی مستقیم	مقاومت نسبت به کشته شدن توسط فاگوسیت‌ها	M. توبرکلوزیس
مجرای ادراری	ادرار	انسداد، اتصال میکروبی و تکثیر موضعی	E. coli
تناسلی	فلور نرمال واژن سد اپیدرمی، اپیتلیالی سالم	مصرف آنتی‌بیوتیک اتصال میکروب و تکثیر موضعی عفونت مستقیم / تهاجم موضعی	کاندیدا آلیکنز نیسریا گونه هرپس ویروس، ویروس زیکا، تریپانوما پالیدوم
	ترومای موضعی		بیماری‌های مختلف منتقله از راه جنسی (مانند پاپیلوما ویروس انسانی)

عفونت‌های مجرای گوارشی وقتی اتفاق می‌افتند که دفاع موضعی ضعیف شود یا ارگانیسم راهکارهایی برای غلبه بر راه‌های دفاعی ایجاد کند. دفاع میزبان با کم شدن اسیدیته معده، آنتی‌بیوتیک‌هایی که فلور نرمال باکتریایی را تغییر می‌دهند (مثل کولیت سودوممبرانو در اثر C. دیفیسیل) یا هنگامی که توفقی در پرستالتیس رخ می‌دهد و انسداد مکانیکی وجود دارد، کاهش می‌یابد. ویروس‌هایی که می‌توانند از طریق لوله گوارش (مثل هپاتیت A و روتاویروس) وارد بدن شوند پوشش ندارند، چون ویروس‌های پوشش‌دار به وسیله صفرا و آنزیم‌های گوارشی غیرفعال می‌شوند.

ضد میکروبی موکوسی که دفن‌سین‌ها<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند (۴) فلور طبیعی و (۵) آنتی‌بادی‌های IgA ترشحی هستند. آنتی‌بادی‌های IgA به وسیله پلاسماسل‌هایی که در موکوس وجود دارند و با بافت لنفوئید (MALT) در ارتباطند، تولید می‌شوند. این تجمعات لنفوئیدی به وسیله یک لایه از سلول‌های اپیتلیالی اختصاصی، که سلول‌های M نامیده می‌شوند و برای انتقال آنتی‌ژن‌ها به MALT مهم هستند پوشیده می‌شوند. بسیاری از بیماری‌زاهای روده، مثل ویروس پولیو، اشریشیا کولی انتروپاتوژن، اشریشیا کولی، ویبروکلره، سالمونلا تیفی و شیگلا فلکسری، از سلول‌های M برای ورود به میزبان از طریق مجرای گوارش استفاده می‌کنند.

1- defensin

باکتری‌های انتروپاتوژنیک از چند راه بیماری‌گوارشی ایجاد می‌کنند.

- تولید سم در غذا، *S. aureus* و *Salmonella* سرنوس می‌تواند غذا را آلوده کرده، در آن رشد کند و انتروتوکسین‌های قوی در آن آزاد کند. این انتروتوکسین‌ها هنگامی که خورده می‌شوند، مسمومیت غذایی بدون تکثیر باکتری در روده ایجاد می‌کنند.

- چسبندگی، تکثیر موضعی، و تولید سم در میزبان. *V. cholerae* و *E. coli* انتروتوکسیژنیک به اپیتلیوم روده متصل می‌شوند و در لایه مخاطی پوشاننده تکثیر می‌گردند، سپس اگزوتوکسین‌هایی آزاد می‌کنند که باعث می‌شود سلول‌های اپیتلیوم حجم زیادی از مایعات را ترشح کنند. این مسئله اسهال آبکی ایجاد می‌کند.

- تهاجم. *Salmonella*، *Shigella* و *Campylobacter* به طور منطقه‌ای به مخاط و لامینا پروپریا هجوم برده، به آن آسیب می‌زنند و به این ترتیب باعث زخم، التهاب و تغییرات خونریزی‌دهنده می‌شوند. این روند به شکل بالینی دیسانتري دیده می‌شود. سروتیپ تیفی *S. enterica* از طریق مخاط آسیب‌دیده، به پلاک‌های پیر و گره‌های لنفاوی مزانتر و سپس به جریان خون می‌رسد و به این ترتیب یک عفونت سیستمیک ایجاد می‌کند.

عفونت قارچی لوله گوارشی عموماً در افراد با ایمنی کاهش یافته دیده می‌شود. کاندیدا که قسمتی از فلور دستگاه گوارش طبیعی است تمایل زیادی به اپیتلیوم مطبق سنگفرشی دارد و باعث برفک دهانی یا ازوفازیت غشایی می‌شود ولی می‌تواند به معده، دستگاه گوارش تحتانی و بقیه اعضا نیز انتشار یابد.

اکثر تک‌سلول‌های دستگاه گوارش به شکل کیست (که در اسید معده دوام می‌آورد) منتقل می‌شوند. کیست‌ها در روده به تروفوزوئیت‌های متحرک تبدیل می‌شوند و از طریق لکتن‌های سطحی به قند متصل به اپی‌تلیوم روده‌ای متصل می‌شوند. اتفاقی که در مرحله بعدی می‌افتد بستگی به نوع تک‌سلول دارد.

- *G.* لامبلیا به حاشیه‌شانه‌ای<sup>۱</sup> اپی‌تلیوم متصل می‌شود، اما به درون سلول‌ها یا بافت‌ها تهاجم نمی‌کند. اتصال ارگانیزم‌ها منجر به مسطح شدن ویلی، از دست رفتن حاشیه‌شانه‌ای، سوء جذب و التهاب مزمن از طریق مکانیزم‌های ناشناخته می‌شود.

- کریتوسپوریديوم توسط سلول‌های روده برداشت می‌شوند و در آنجا تکثیر شده و آسیب موکوسی گسترده، آنروفی ویلوس، و التهاب ایجاد می‌کنند.

- *E. histolytica* سلول‌های میزبان را با واسطه سیتولیز

تماسی از طریق پروتئین‌های سوراخ‌دار تشکیل‌دهنده کانال می‌کشد، که پیامد آن زخم و تهاجم به مخاط کولون است.

- کرم‌های روده‌ای وقتی تعداد زیادی دارند یا به مناطق نابجا دسترسی پیدا می‌کنند، ایجاد بیماری می‌کنند. [برای مثال با انسداد روده یا تهاجم و آسیب به مجاری صفراوی *(Ascaris lumbricoides)*]. کرم‌های قلاب‌دار به علت مکش خون از ویلی‌های روده‌ای کم‌خونی کمبود آهن ایجاد می‌کنند. *Diphyllobothrium* یا کرم نواری ماهی به علت محروم کردن میزبان از ویتامین B<sub>12</sub> باعث کم‌خونی می‌شود.

#### راه‌های تنفسی

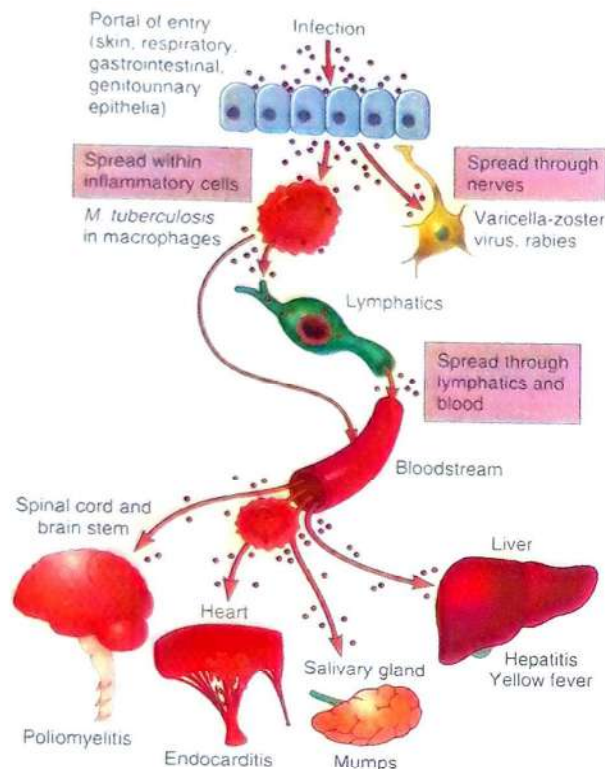
تعداد زیادی از میکروارگانیزم‌های مشتمل بر ویروس‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌ها روزانه توسط افراد استنشاق می‌شوند. در بسیاری از موارد میکروب‌ها در غبار یا ذرات افشانه‌ای<sup>۲</sup> تنفسی می‌شوند. مسافتی که این ذرات تا دستگاه تنفسی سیر می‌کنند نسبت عکس با اندازه آنها دارد. ذرات بزرگ در پوشش موکوسیلهاری که بینی و دستگاه تنفسی فوقانی را پوشانده است به دام می‌افتند. میکروارگانیزم‌هایی که در موکوس ترشح شده توسط سلول‌های گابلت به دام افتاده‌اند به وسیله حرکت مژگانی دوباره به حلق منتقل شده، در آنجا بلعیده و حذف می‌شوند. ذرات کوچکتر از ۵ میکرومتر به‌طور مستقیم به سوی آلئول‌ها سیر می‌کنند و در آنجا توسط ماکروفاژهای آلئولی و یا نوتروفیل‌هایی که به واسطه سیتوکین‌ها به ریه فراخوانده شده‌اند فاگوسیت می‌شوند.

میکروارگانیزم‌هایی که به راه‌های تنفسی سالم و طبیعی حمله می‌کنند، مکانیزم‌های به خصوصی برای غلبه بر دفاع موکوسیلهاری و یا جلوگیری از تخریب ماکروفاژهای آلئولی به دست آورده‌اند. بعضی از ویروس‌های موفق تنفسی با اتصال و ورود به سلول‌های اپیتلیالی در راه‌های تنفسی تحتانی و حلق از این (انواع) دفاع اجتناب می‌کنند. برای مثال، ویروس آنفلوانزا دارای پروتئین هماگلوتینین است که از سطح ویروس بیرون می‌زند و به سیالیک اسید روی سطح سلول‌های اپی‌تلیال متصل می‌شود. این اتصال باعث می‌شود که سلول میزبان ویروس را ببلعد. این مسئله باعث ورود ویروس و تکثیر آن در سلول میزبان می‌شود.

بعضی از پاتوژن‌های خاص باکتریایی مثل هموفیلوس آنفلوانزا، مایکوپلازما پنومونیه و بوردتلاپرتوزیس توکسین‌هایی آزاد می‌کنند که فعالیت مژگانی را مختل می‌کند. بعضی از

1- brush border

2- aerosol particles



شکل ۹-۶ روش‌های ورود و انتشار میکروب‌ها. میکروب‌ها برای ورود به بدن به سدهای اپی‌تلیومی یا مخاطی نفوذ می‌کنند. عفونت‌ها ممکن است محدود به محل ورود باقی بمانند یا به دیگر قسمت‌های بدن انتشار پیدا کنند. شایع‌ترین میکروب‌ها (مثال‌های انتخابی نشان داده شده‌اند) از راه لنفی یا خونی انتشار پیدا می‌کنند (آزادانه یا از طریق سلول‌های التهابی). در هر صورت ویروس‌های به خصوص یا سموم باکتریایی می‌توانند از راه اعصاب سیر کنند.

منتشر شونده پاتوژن‌هایی که عفونت سطحی ایجاد می‌کنند به لومن احشاء توخالی محدود می‌مانند (مثل ویروس کرا) یا به صورت اختصاصی درون یا روی سلول‌های اپی‌تلیال تکثیر می‌شوند یا به آنها می‌چسبند (مثل پاپیلوماو ویروس در مارتوفیت‌ها).

میکروب‌ها می‌توانند با راه‌های متفاوتی در بدن پخش شوند.

- تجزیه و تهاجم. بعضی از باکتری‌های خارج سلولی، قارچ‌ها و کرم‌ها آنزیم‌های لیتیک آزاد می‌کنند که بافت را تخریب می‌کند و باعث تهاجم مستقیم می‌شود. برای مثال *S. aureus* هیالورونیداز ترشح می‌کند که ماتریکس خارج سلولی بین سلول‌های میزبان را کاهش می‌دهد. میکروب‌های مهاجم در ابتدا سطوح بافتی با کمترین مقاومت را دنبال می‌کنند و به لنفاتیک‌های منطقه‌ای تخلیه

باکتری‌ها توانایی غلبه بر دفاع ریه سالم را ندارند و فقط در میزبان‌های تضعیف شده می‌توانند بیماری تنفسی ایجاد کنند. *S. aureus* و *S. pneumoniae* می‌توانند بدن‌بال آنفلوانزا پنومونی ایجاد کنند، چرا که عفونت ویروسی باعث از بین رفتن اپی‌تلیوم محافظت‌کننده مژک‌دار می‌شود. آسیب مزمن به مکانیسم‌های دفاع موکوسیلیاری در سیگاری‌ها و بیماران فیروز کیستیک و آسیب حاد در بیماران با لوله‌گذاری و آنهایی که اسید معده را آسپیره کرده‌اند، رخ می‌دهد.

بعضی از پاتوژن‌های تنفسی از فاگوسیتوز و یا تخریب بعد از فاگوسیتوز اجتناب می‌کنند. برای مثال، *M. tuberculosis* به این علت وجود خود در آلئول را حفظ می‌کند که از کشته شدن درون فاگولیزوزوم‌های ماکروفاژها می‌گریزد. قارچ‌های فرصت‌طلب هنگامی که ایمنی سلولی کاهش یافته و یا وقتی که تعداد لکوسیت‌ها کم شده است ریه‌ها را آلوده می‌کنند (مثل *P. jiroveci*). در بیماران ایدزی یا *Aspergillus spp* بعد از شیمی‌درمانی).

### مباری ادراری تناسلی

مجاری ادراری تناسلی تقریباً همیشه از خارج و از طریق یورتر مورد هجوم قرار می‌گیرد. شستشوی منظم مجاری ادراری توسط ادرار به عنوان یک دفاع علیه میکروارگانیسم‌های مهاجم عمل می‌کند. ادرار در مثانه به طور طبیعی استریل است و پاتوژن‌های موفق (مثل *E. coli* و *N. gonorrhoea*) به اپیتلیوم ادراری متصل می‌شوند. آناتومی نقش مهمی در عفونت دارد. زنان، به این علت که فاصله بین مثانه و پوست (طول یورتر) در آنها ۵cm (در مقایسه با مردان که ۲۰cm است) است، بیشتر از ۱۰ برابر عفونت مجرای ادراری پیدا می‌کنند. انسداد جریان ادراری یا ریفلکس می‌تواند دفاع طبیعی را کاهش و استعداد ابتلا به عفونت‌های مجاری ادراری را افزایش دهد. عفونت‌های مجاری ادراری اصولاً به روش رتروگرا از مثانه به کلیه گسترش می‌یابند و پیلونفریت حاد و مزمن ایجاد می‌کنند.

واژن از بلوغ تا یائسگی با pH پایین ایجاد شده به علت کاتابولیسم گلیکوژن در اپی‌تلیوم نرمال توسط لاکتوباسیل‌ها محافظت می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند لاکتوباسیل‌ها را کشته و منجر به تکثیر بیش از حد مخمرها و در نتیجه کاندیدیاز واژینال گردند.

### گسترش و انتشار میکروب‌ها در بدن

بعضی میکروارگانیسم‌ها به صورت منطقه‌ای در محل عفونت اولیه تکثیر می‌شوند، در حالی که بعضی دیگر به سد اپی‌تلیومی نفوذ می‌کنند و به وسیله لنفاتیک‌ها، خون یا اعصاب به محل‌های دوردست گسترش می‌یابند (شکل ۹-۶). بر عکس عفونت‌های

گزش حیوان هار توسط انتقال رتروگراد در نورون‌های حسی به مغز مهاجرت کرده و در آن جا انسفالیت ایجاد می‌کند و در نهایت باعث مرگ می‌شود.

### سرایت میکروب‌ها

سرایت، به سرسختی میکروب‌ها بستگی دارد. بعضی میکروب‌ها می‌توانند برای مدت‌های طولانی در گردوغبار، غذا یا آب زنده بمانند. اسپورهای باکتریایی، کیست‌های تک‌سلولی و تخم‌های با پوشش محکم کرم‌ها می‌توانند در محیط‌های خنک و خشک زنده بمانند. میکروارگانیسم‌های کمتر سرسخت باید به سرعت از فردی به فرد دیگر و معمولاً با تماس مستقیم منتقل شوند.

برای سرایت بیماری، طریقه خروج یک میکروارگانیسم از بدن میزبان به اندازه راه ورود به آن اهمیت دارد. هر مایع یا بافتی که به‌طور طبیعی ترشح یا دفع می‌شود و یا پوسته‌ریزی می‌کند توسط میکروارگانیسم برای ترک میزبان و سرایت به قربانیان جدید استفاده می‌شود.

• پوست. فلور پوست مثل *S.aureus* و پاتوژن‌هایی مثل قارچ‌های درماتوفیت در پوسته‌ریزی<sup>۱</sup> پوست ریزش پیدا می‌کنند. بعضی از پاتوژن‌های منتقله از راه جنسی (مانند HSV و تریونما پالیدوم مولد سیفیلیس) از ضایعات پوستی دستگاه تناسلی انتقال پیدا می‌کنند.

• ترشحات دهانی و ویروس‌هایی که در غدد بزاقی تکثیر می‌شوند، در بزاق منتشر می‌شوند مثل ویروس اوریون، سیتومگالوویروس و ویروس هاری.

• ترشحات تنفسی ویروس‌ها و باکتری‌هایی که جزئی از فلور طبیعی دستگاه تنفسی هستند یا باعث عفونت‌های دستگاه تنفسی می‌شوند در حین صحبت کردن، سرفه، و عطسه در ترشحات دستگاه تنفسی ریخته می‌شوند. بیشتر بیمارهای دستگاه تنفسی مثل ویروس آنفلوانزا در قطرات<sup>۲</sup> بزرگ تنفسی انتشار می‌یابند که بیشتر از ۳ فوت جابه‌جا نمی‌شوند. ارگانیسم‌های معدودی مثل *M.tuberculosis* و ویروس واریسل‌زوستر توسط مسیر انتقالی به وسیله هوا<sup>۳</sup> در قطرات کوچک تنفسی و ذرات غبار (که می‌توانند فواصل درازی را پیمایند)، انتشار پیدا می‌کنند.

• مدفوع. ارگانیسم‌هایی که در مدفوع ریزش پیدا می‌کنند شامل پاتوژن‌های زیادی مثل شیگلا، ژاردیا لامبلیا و روتاویروس‌ها هستند که در مجرا یا اپی‌تلیوم روده تکثیر

می‌شوند. *S.aureus* می‌تواند از یک آبسه منطقه‌ای به عقده‌های لنفاوی تخلیه‌کننده آن سیر کند. گاهی این مسئله می‌تواند منجر به باکتری‌می و گسترش به ارگان‌های عمقی (قلب، استخوان) شود.

• از طریق خون و لنف. میکروارگانیسم‌ها می‌توانند هم به صورت آزاد در مایع خارج سلولی و یا درون سلول‌های میزبان در خون یا لنف پخش شوند. بعضی ویروس‌ها (مثل پولیوویروس، HBV)، اکثر باکتری‌ها و قارچ‌ها، بعضی تک‌سلول‌ها (مثل تریپانوزوم آفریقایی) و همه کرم‌ها در خون به صورت آزاد در پلاسما جابجا می‌شوند. گلبول‌های سفید می‌توانند هرپس ویروس‌ها، HIV، مایکو باکتریوم‌ها، لیشتامیا و توکسوپلاسما را حمل کنند. انگل‌های پلاسمودیوم و بابزیا<sup>۴</sup> توسط گلبول‌های قرمز حمل می‌شوند.

• انتقال سلول به سلول. اکثر ویروس‌ها به صورت منطقه‌ای از سلولی به سلول دیگر توسط رونویسی و آزاد شدن ویروئین‌های عفونی گسترش می‌یابند ولی بعضی دیگر می‌توانند از سلولی به سلول دیگر با ایجاد اتصال سلول‌های میزبان یا با انتقال از طریق اعصاب (مثل ویروس هاری یا ویروس واریسل‌زوستر)، پراکنده شوند.

عواقب انتشار پاتوژن‌ها از طریق خون بسته به ویروالانس ارگانیسم، اهمیت عفونت، طرح انتشار، و عوامل مربوط به میزبان وضعیت ایمنی متفاوت است. تهاجم تک‌گیر گردش خون به علت میکروب‌های غیرویرولانت یا با ویروالانس کم (مثلاً در حین مسواک زدن دندان‌ها) شایع است ولی به سرعت توسط دفاع میزبان طبیعی کنترل می‌شود. در عوض ویرومی منتشر، باکتری‌می، فونگمی یا پارازیتی توسط پاتوژن‌های ویروالان یک خطر جدی است و به صورت تب، فشارخون پایین و دیگر علامت‌ها و نشانه‌های سیستمیک متعدد سپسیس ظاهر می‌شود. تهاجم حجیم جریان خون با باکتری‌ها به سرعت می‌تواند حتی در افرادی که سابقاً سالم بودند، باعث سپسیس کشنده شود.

تظاهر عمده بیماری‌های عفونی می‌تواند در مناطقی دور از محل ورود میکروب ایجاد شود. برای مثال ویروس‌های سرخک و واریسل‌زوستر از طریق راه هوایی وارد می‌شوند ولی باعث ایجاد راش در پوست می‌شوند. پولیوویروس از روده کوچک وارد می‌شود ولی نورون‌های حرکتی را کشته و باعث فلج می‌گردد. انگل‌های شistosوزوما ماسونی به پوست نفوذ می‌کنند، ولی سرانجام در عروق خونی سیستم پورت و مزانتر لوکالیزه می‌شوند و به کبد و روده آسیب می‌زنند. شistosوزوما هماتویوم در مثانه لوکالیزه می‌شود و سیستیت ایجاد می‌کند. ویروس هاری از محل

1- Babesia  
3- droplets

2- desquamation  
4- airborne route

به عفونت زoonotیک<sup>۱</sup> می شود، چه از راه تماس مستقیم و خوردن محصولات حیوانی و چه به صورت غیرمستقیم از طریق ناقلین بی مهره، منتقل شوند.

### خلاصه

#### سرایت میکروبها

- سرایت عفونت ها می تواند توسط تماس (مستقیم و غیر مستقیم)، قطرات تنفسی، راه مدفوعی - دهانی، سرایت جنسی، سرایت عمومی از مادر به جنین یا نوزاد یا ناقلین حشره / بند یا اتفاق بیفتد.
- یک پاتوژن اگر عوامل ویرولاتی ارائه دهد که بر دفاع طبیعی میزبان غلبه کنند و یا دفاع میزبان کاهش یافته باشد می تواند عفونت ایجاد کند.
- دفاع میزبان علیه عفونت مشتمل است بر:
  - پوست: سد کراتینه محکم، pH پایین، اسیدهای چرب
  - دستگاه تنفسی: ماکروفاژهای آلوئولی و پاکسازی موکوسیلیاری بوسیله اپیتلیوم برونشی، IgA
  - دستگاه گوارشی: pH اسیدی معده، موکوس چسبنده، آنزیم های لوزالمعده ای و صفرا، دفنسین ها، IgA و فلور طبیعی.
  - مجاری ادراری - تناسلی: جریان مکرر ادرار و محیط اسیدی ایجاد شده توسط فلور همسفره در واژن.

### چگونه میکروارگانیسم ها بیماری ایجاد می کنند

- عوامل عفونی به وسیله یکی از این سه مکانیسم عفونت ایجاد می کنند و به بافت ها آسیب می رسانند:
  - آنها می توانند به سلول های میزبان وارد و یا با آن تماس پیدا کنند و به طور مستقیم باعث مرگ سلول آلوده شوند.
  - آنها می توانند سمومی آزاد کنند که سلول ها را در فاصله ای می کشد، آنزیم هایی ترشح کنند که اجزا بافت را کاهش می دهد یا به سلول های خونی آسیب بزنند و نکروز ایسکمیک ایجاد کنند.
  - آنها می توانند پاسخ ایمنی میزبان را برانگیزند که اگرچه

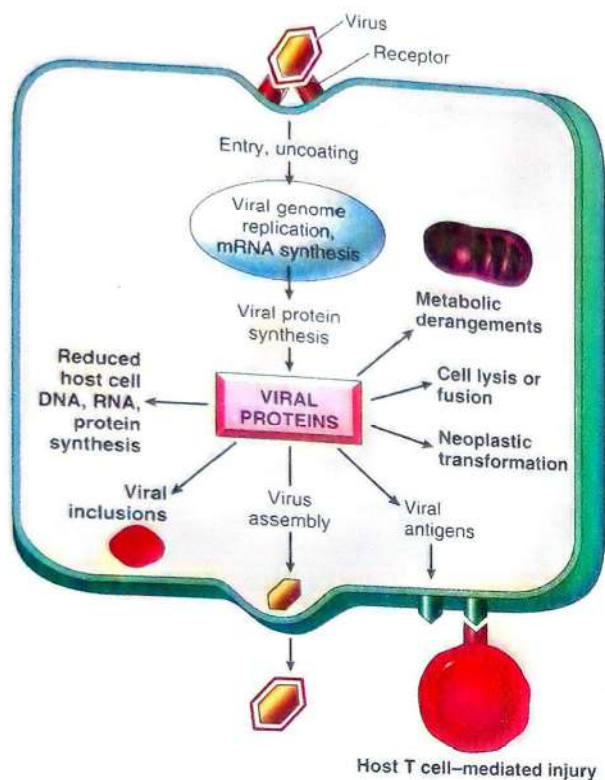
می شوند. پاتوژن هایی که در کبد (ویروس هپاتیت A) و یا کیسه صفرا (سالمونلا تیفی) هستند، از طریق صفرا به روده وارد می شوند و در مدفوع ریزش پیدا می کنند.

- خون: پاتوژن هایی که توسط خون از بدن خارج می شوند، به وسیله ناقلین بی مهره، اقدامات پزشکی (انتقال خون، دوباره استفاده کردن وسایل) یا سهمیم شدن سوزن در استفاده داخل وریدی مواد مخدر منتقل می شوند، انگل های خونی شامل گونه های پلاسمودیوم و آربوویروس ها توسط نیش حشرات پخش می شوند.
- ادرار: ادرار، راه معمول خروج تعداد اندکی از ارگانیسم ها از بدن انسان است مثال این مورد شیستوزوما هماتیوم است که در وریدهای مثانه زندگی می کند و تخم هایش در ادرار آزاد می شوند.

• مجرای تناسلی: عفونت های منتقله از راه جنسی (STIs) از راه یورترا، واژن، سرویکس، رکتوم، و حلق دهانی آلوده می کنند و منتقل می شوند. ارگانیسم هایی که STI ایجاد می کنند، برای انتشار فرد به فرد به تماس مستقیم وابسته اند، چرا که این پاتوژن ها در محیط دوام نمی آورند. سرایت انواع STI اصولاً به وسیله افراد بی علامت که از آلودگی خود بی خبر هستند اتفاق می افتد. عفونت با یک STI خطر دیگر انواع STI را، عموماً به این علت که عوامل خطر برای همه انواع STI یکسانند، بالا می برد. در فصل های ۱۸ و ۱۹ راجع به STI ها بحث خواهد شد.

- انتقال عمودی: انتقال عمودی از مادر به جنین یا نوزاد تازه متولد شده برای بعضی از پاتوژن ها راه شایعی برای انتقال است و از چند راه آناتومیک اصلی اتفاق می افتد. انتقال جفتی - جنینی محتمل ترین راه زمانی است که مادر عفونت اولیه با یک پاتوژن را در حین بارداری دارد. بعضی از عفونت های حاصله با تکامل جنینی تداخل ایجاد می کنند، و درجه و نوع آسیب، به سن جنین در زمان عفونت بستگی دارد. به عنوان مثال، عفونت سرخچه در سه ماهه سوم اثر کمی دارد. عفونت ویروس زیکا در طول بارداری موجب میکروسفالی مادرزادی و سایر عوارض CNS می شود. اطلاعات ما راجع به زمان بندی عفونت نسبت به سه ماهه بارداری هنوز کامل نیست. سرایت در طول زایمان در اثر تماس با عوامل عفونی در حال عبور از کانال تولدروی می دهد. مثال های این مورد عبارتند از عفونت ملتحمه ناشی از گنوکوک و کلامیدیا. ویروس های CMV، HIV و HBV می توانند بعد از تولد از طریق شیر مادر منتقل شوند.

میکروبها همچنین می توانند از حیوان به انسان (که منجر



شکل ۷-۹ مکانیسم‌های ایجاد آسیب به سلول توسط ویروس‌ها.

رینوویروس‌ها فقط سلول‌های دستگاه تنفسی فوقانی را آلوده می‌کنند چون به‌طور بهینه در دمای پایین مشخصه این مکان‌ها تکثیر می‌شوند.

هنگامی که ویروس‌ها داخل سلول‌های میزبان هستند، می‌توانند به وسیله تعدادی از مکانیسم‌ها به سلول‌ها آسیب برسانند یا آنها را از بین ببرند (شکل ۷-۹):

- آثار سیتوپاتیک<sup>۱</sup> مستقیم. ویروس‌ها می‌توانند با جلوگیری از ساخت ماکرومولکول‌های حیاتی سلول میزبان، ساخت آنزیم‌های نابودکننده و پروتئین‌های سمی، یا با القای آپوپتوز آنها را نابود کنند. مثلاً پولیوویروس ساخت پروتئین‌های میزبان را با غیرفعال‌سازی پروتئین‌های متصل به Cap که برای ترجمه mRNAهای پیامبر (mRNAs) میزبان ضروری است مختل می‌کند، ولی بر ترجمه mRNAهای پولیوویروسی بی‌تأثیر می‌ماند. HSV پروتئین‌هایی که از ساخت DNA و mRNA سلولی

معطوف به (عامل) مهاجم است، باعث ایجاد آسیب بافتی اضافه نیز می‌شود. بنابراین، پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌توانند یک موهبت ناخالص باشند. آنها برای غلبه بر عفونت الزامی هستند ولی ضمناً می‌توانند به‌طور مستقیم با آسیب بافتی مرتبط باشند.

مواردی که بعداً شرح داده می‌شوند بعضی از مکانیسم‌هایی هستند که ویروس‌ها و باکتری‌ها توسط آنها به بافت‌های میزبان آسیب می‌زنند.

### مکانیسم آسیب ویروسی

ویروس‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم با ورود به سلول‌های میزبان و تکثیر با هزینه سلول، ایجاد آسیب کنند. تظاهرات عفونت ویروسی به‌طور عمده با تمایل ویروس به بافت‌های بخصوص و انواع سلولی مشخص می‌شود.

- حضور گیرنده‌های ویروسی بر روی سلول‌های میزبان. ویروس‌ها پروتئین‌های سطح سلولی خاصی را ارائه می‌دهند که به پروتئین‌های ویژه سلول میزبان متصل می‌شوند. بسیاری ویروس‌ها از گیرنده‌های طبیعی سلولی میزبان برای ورود به سلول‌ها استفاده می‌کنند. برای مثال، گلیکوپروتئین HIV gp120 به CD4 روی سلول‌های T و گیرنده کموکاین<sup>۱</sup> CXCR4 (عمدتاً بر روی سلول‌های T) و CCR5 (عمدتاً روی ماکروفاژها) متصل می‌شود (فصل ۴). در بعضی موارد، پروتئاز میزبان برای قادر ساختن ویروس به اتصال به سلول‌های میزبان مورد نیاز است. برای مثال، یک پروتئاز میزبان هم‌گلوپتینین ویروس آنفلوانزا را می‌شکند و فعال می‌کند.

- اختصاصیت عوامل رونویسی. توانایی ویروس‌ها در تکثیر درون بعضی از سلول‌ها و نه همه سلول‌ها، بستگی به حضور عوامل رونویسی ویژه نوع سلول (که افزاینده<sup>۲</sup> ویروسی و عناصر راه‌انداز را شناسایی می‌کنند) دارد. برای مثال، ویروس JC، که لوکوانسفالوپاتی (فصل ۲۳) ایجاد می‌کند به‌طور اختصاصی در الیگودندرگلیا CNS تکثیر می‌شود، چرا که راه‌انداز و افزاینده توالی‌های DNA که بیان ژن ویروسی را تنظیم می‌کنند در سلول‌های گلیال فعال هستند ولی در نورون‌ها یا سلول‌های اندوتلیال فعال نمی‌باشند.

- شرایط فیزیکی بافت‌ها. محیط میزبان و دما با تمایل بافتی ارتباط دارند. برای مثال انتروویروس‌ها تا حدودی در روده باریک تکثیر می‌شوند چرا که می‌توانند علیه غیرفعال شدن توسط اسیدها، صفرا و آنزیم‌های هاضمه مقاومت کنند.

1- chemokine

2- enhancer

3- cytopathic

صورت مجزا همانندسازی می‌کنند)، و باکتریوفاژها (ویروس‌ها) عناصر ژنتیکی هستند که بین باکتری‌ها پخش می‌شوند و می‌توانند عوامل ویروانس مثل توکسین‌ها یا آنزیم‌هایی که مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایجاد می‌کنند را کد کنند. باکتریوفاژها یا پلاسمیدها می‌توانند باکتری‌های غیربیماریزا را به انواع ویروانت تبدیل کنند. تبادل این عناصر بین باکتری‌ها، به دریافت‌کننده مزیت بقا و / یا ظرفیت ایجاد بیماری می‌بخشد. پلاسمیدها یا ترانسپوزون‌های کدکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌توانند یک باکتری حساس به آنتی‌بیوتیک را به یک نوع مقاوم تبدیل کرده و درمان موثر را مشکل سازند.

جمعیت‌های باکتری‌ها می‌توانند به طریقی که ویروانس آنها تغییر یابد همراه با یکدیگر عمل کنند.

- احساس حد نصاب<sup>۴</sup>. بسیاری از گونه‌های باکتریایی، بیان ژن در جمعیت‌های بزرگ را به‌طور هماهنگ بوسیله احساس حد نصاب تنظیم می‌کنند. این نام به این معنی است که ژن‌های به خصوصی، مثل ژن‌های ویروانس، وقتی بیان می‌شوند که باکتری به غلیظ بالا برسد، که به نوبه خود به باکتری‌ها اجازه می‌دهد در مکان‌های مجزا مثل یک آبسه یا پنومونی مستحکم برای غلبه بر دفاع میزبان رشد کنند. *S.aureus* به‌طور هماهنگ، عوامل ویروانس را با ترشح پپتیدهای خودالقایی تنظیم می‌کند. در حالیکه رشد باکتری‌ها باعث افزایش غلظت می‌شود، سطح پپتید خودالقایی نیز افزایش می‌یابد و تولید اگزوتوکسین را تحریک می‌کند.

- بیوفلم. تجمعات باکتری‌ها می‌توانند بیوفلم تشکیل دهند که در آن ارگانیسم‌ها در یک لایه غلیظ پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی زندگی می‌کنند. بیوفلم به بافت‌های میزبان یا وسایلی مثل کاتترهای داخل عروقی و مفاصل مصنوعی اتصال پیدا می‌کند. بیوفلم‌ها باکتری‌ها را از دسترس مکانیسم‌های مؤثر ایمنی دور نگاه می‌دارند و مقاومت آنها را به داروهای ضد میکروبی افزایش می‌دهند. به‌نظر می‌رسد تشکیل بیوفلم در پایداری و عود عفونت‌هایی مثل اندوکاردیت باکتریایی، عفونت‌های مفاصل مصنوعی و عفونت‌های تنفسی در افراد با فیبروز کیستیک حائز اهمیت است.

### اتصال باکتریایی به سلول‌های میزبان

مولکول‌های سطحی باکتریایی که به سلول‌های میزبان یا ماده زمینه‌ای خارج سلولی متصل می‌شوند، آدهزین<sup>۵</sup> نام دارند.

جولوگیری می‌کند و پروتئین‌هایی که DNA میزبان را تخریب می‌کنند، می‌سازد. بعضی ویروس‌ها می‌توانند با تولید پروتئین‌هایی که پیش آپوپتوزی<sup>۱</sup> هستند (مثل پروتئین HIV Vpr) آپوپتوز را تحریک کنند. علاوه بر این موارد، تکثیر ویروسی می‌تواند آپوپتوز سلول میزبان را به وسیله مکانیسم‌های ذاتی سلولی مثل اختلال رتیکولوم اندوپلاسمی حین سرهم‌بندی ویروس [که پروتئاز واسطه‌گر آپوپتوز (کاسپازها<sup>۲</sup>) را فعال می‌کند] سبب شود.

- پاسخ ایمنی ضد ویروسی. پروتئین‌های ویروسی روی سطح سلول‌های میزبان می‌توانند توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند، و ممکن است لنفوسیت‌ها به سلول‌های عفونی شده با ویروس حمله کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) برای دفاع علیه عفونت‌های ویروسی حائز اهمیتند ولی می‌توانند مسئول آسیب بافتی نیز باشند. نارسایی حاد کبدی در حین عفونت هپاتیت B می‌تواند با تخریب با واسطه CTL هپاتوسیت‌های آلوده سرعت بگیرد (یک پاسخ طبیعی برای پاکسازی عفونت).

- ترانسفورمسیون سلول‌های آلوده. ویروس‌های متفاوت انکوژن (مانند HPV و EBV) می‌توانند رشد سلولی و بقا را با انواعی از مکانیسم‌ها [مثل بیان انکوژن‌های کدکننده ویروس، استراتژی‌های ضد آپوپتوزی و موتاژن‌های الحاقی (که الحاق DNA ویروسی در ژنوم میزبان بیان ژن‌های مجاور میزبان را تغییر می‌دهد)] تحریک کنند. مکانیسم‌های ترانسفورمسیون‌های ویروسی متعدّدند و در فصل ۶ بحث می‌شوند.

## مکانیسم‌های آسیب باکتریال

### ویروانس باکتریایی

آسیب باکتریایی به بافت‌های میزبان بستگی به توانایی باکتری در اتصال به سلول‌های میزبان، تهاجم به سلول‌ها و بافت‌ها یا آزادسازی توکسین‌ها دارد. باکتری‌های بیماریزا ژن‌های ویروالانسی که پروتئین‌های اعطاکننده این خصوصیات را کد می‌کنند، دارند. ژن‌های ویروالانس به‌طور شایع به صورت خوشه‌هایی گروه‌بندی شده با هم، به نام جزایر پاتوژنیک<sup>۳</sup> یافت می‌شوند. تعداد کمی از ژن‌های ویروالانس می‌توانند تعیین کنند که یک باکتری خطرناک است. سویه‌های سالمونلا که انسان‌ها را آلوده می‌کنند، آنقدر به هم نزدیک هستند که در یک گونه جای می‌گیرند ولی تعداد کمی از ژن‌های ویروالانس مشخص می‌کنند که یک نوع از سالمونلا تب تیفوئیدی تهدیدکننده حیات و یا گاستروانتریت خودمحدودشونده ایجاد کند.

پلاسمیدها (DNAهای حلقوی کوچک هستند که به

1- proapoptotic

2- caspases

3- pathogenicity islands

4- quorum sensing

5- adhesin

ساختارهای سطحی متنوعی در اتصال باکتری‌های متعدد دخیل هستند (شکل ۲-۹ را ببینید). استریتوکوک پیوژن دارای پروتئین F و تیکوئیک اسید<sup>۱</sup> بیرون زده از دیواره سلولی است که به فیبرونکتین روی سطح سلول‌های میزبان و ماده زمینه‌ای خارج سلولی متصل است که به فیبرونکتین روی سطح سلول‌های میزبان و ماده زمینه‌ای خارج سلولی متصل می‌شوند. باکتری‌های دیگر پروتئین‌های فیلامانی به نام پیلی بر روی سطح خود دارند. ساقه پیلی از نظر ساختاری ثابت است، در صورتی که اسید آمینه‌های نوک پیلی متفاوتند و اختصاصیت اتصال باکتری را تعیین می‌کنند. سوش‌های *E. coli* که عفونت‌های مجرای ادراری ایجاد می‌کنند به‌طور خاص پیلی P ویژه‌ای که به بخش Gal ( $\alpha 14$ ) بیان شده روی سلول‌های اپیتلیوم ادراری متصل می‌شود را بیان می‌کنند. پیلی روی باکتری *N. gonorrhoeae* واسطه اتصال باکتری به سلول‌های میزبان و نیز هدف پاسخ آنتی‌بادی میزبان است. دیگرگونگی‌های نوع پیلی بیان شده مکانیسم مهمی است که *N. gonorrhoeae* به کمک آن از پاسخ ایمنی می‌گریزد.

### توکسین‌های باکتریایی

هر ماده باکتریایی که با بیماری مرتبط است می‌تواند یک توکسین به حساب بیاید. توکسین‌ها به اندوتوکسین‌ها (که اجزاء سلولی باکتری هستند) و اگزوتوکسین‌ها (که پروتئین‌های ترشح شده توسط باکتری هستند) تقسیم می‌شوند.

اندوتوکسین باکتریایی یک لیپوپلی‌ساکارید (LPS) است که جزئی از غشاء خارجی باکتری گرم منفی می‌باشد (شکل ۲-۹ را ببینید) LPS از یک قطعه نگهدارنده (از جنس) اسید چرب زنجیره بلند به نام لپید A که به یک هسته (از جنس) زنجیره قندی اتصال دارد تشکیل شده است، که هر دو این قسمت‌ها در باکتری‌های گرم منفی مشابه هستند. یک زنجیره متغیر کربوهیدراتی (آنتی ژن O) به قند مرکزی متصل است که برای تشخیص سروتیپ سوبه‌های باکتری‌ها استفاده می‌شود. لپید A به CD14 روی سطوح گلبول‌های سفید میزبان متصل می‌شود و سپس این مجموعه خود به گیرنده شبه Toll (TLR4) (یک گیرنده تشخیص‌دهنده الگو در سیستم ایمنی ذاتی که پیام‌های گسترش‌دهنده فعال‌سازی سلولی و پاسخ‌های التهابی را منتقل می‌کند) اتصال پیدا می‌کند. پاسخ‌ها به LPS می‌توانند هم سودبخش و هم زیان‌آور باشند. پاسخ زمانی سودبخش است که LPS، ایمنی محافظت‌کننده را از راه‌های مختلف (مثل القاء سیتوکین‌ها و کمواترکتانت‌های (کموکاین‌ها) مهم سیستم ایمنی و افزایش بیان مولکول‌های هم‌تحریکی<sup>۲</sup> که فعال شدن لنفوسیت‌های T را افزایش می‌دهند) فعال کند. در هر حال،

مقادیر زیاد LPS به خصوص از راه القاء سطوح بیش از حد سیتوکین‌هایی مثل TNF (فصل ۴) نقش مهمی در شوک سپتیک، انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) و سندرم دیسترس تنفسی حاد بازی می‌کند.

اگزوتوکسین‌ها پروتئین‌های ارتشاحی هستند که آسیب سلولی و بیماری ایجاد می‌کنند. آنها می‌توانند براساس مکانیسم و محل عمل‌شان به دسته‌های کوچکتر تقسیم شوند.

- آنزیم‌ها. باکتری‌ها انواع مختلفی از آنزیم‌ها (پروتئازها، هیالورونیدازها، کوآگولازها و فیبرینولیزین‌ها) ترشح می‌کنند که در شرایط آزمایشگاهی<sup>۳</sup> بر روی سوپسترای مخصوص خود عمل می‌کنند، ولی نقش آنها در بیماری تنها در موارد کمی شناخته شده است. برای مثال توکسین‌های پوست‌ریزی‌دهنده که پروتئازهای تولیدی *S. aureus* هستند، پروتئین‌هایی که کراتینوسیت‌ها را به یکدیگر متصل نگه می‌دارند را شکاف می‌دهند و باعث می‌شوند که ایدرم از پوست عمقی‌تر جدا شود.

- توکسین‌های A-B. توکسین‌هایی که پیغام‌رسانی داخل سلولی یا مسیرهای تنظیمی را تغییر می‌دهند. اکثر این توکسین‌ها از یک جزء فعال (A) با فعالیت آنزیمی و یک جزء (B) که به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شود و پروتئین A را به داخل سیتوپلاسم سلول منتقل می‌کند، تشکیل شده‌اند. اثر این توکسین‌ها به اختصاصی بودن اتصال دامنه<sup>۴</sup> B و مسیر سلولی که تحت تأثیر دامنه A قرار می‌گیرد بستگی دارد. توکسین‌های A-B توسط بسیاری از باکتری‌ها مثل *Bacillus* تولید می‌شود. مکانیسم عمل توکسین A-B آنتراکس به خوبی شناخته شده است (شکل ۸-۹). توکسین آنتراکس دو جزء A متغیر، به نام‌های عامل ادم<sup>۵</sup> (EF) و عامل کشنده (LF)<sup>۶</sup> دارد که به جزء B متصل شده و آثار بیماری‌زای متفاوتی را میانجی‌گری می‌کنند.

- سوپرآنتی‌ژن‌ها تعداد زیادی از لنفوسیت‌های T را با اتصال به بخش‌های محفوظ گیرنده سلول T تحریک می‌کنند که باعث تکثیر بسیار زیاد لنفوسیت‌های T و آزاد شدن سیتوکین می‌شود. سطوح بالای سیتوکین‌ها باعث نشت مویرگی و در پی آمد آن سندرم پاسخ التهابی سیستمیک می‌شود (فصل ۴). سوپرآنتی‌ژن‌ها ایجاد شده توسط *S. aureus* و *S. pyogenes* باعث سندرم شوک توکسیک (TSS) می‌شوند.

1- teichoic acid

3- in vitro

5- edema factor

2- costimulatory

4- domain

6- lethal factor

## نتایج آسیب رسان پاسخ ایمنی میزبان

همان طور که پیشتر ذکر شد پاسخ ایمنی میزبان به میکروب‌ها گاهی می‌تواند آسیب بافتی ایجاد کند.

مثال‌هایی از انواع مکانیسم‌های آسیب در ذیل آمده است:

- التهاب گرانولوماتوز، عفونت با *M. tuberculosis* در اثر پاسخ افزایش حساسیت تأخیری و تشکیل گرانولوم‌ها به وجود می‌آید، که باسیل‌ها را محدود کرده و از انتشار آن‌ها جلوگیری می‌کند، اما همچنین موجب آسیب بافتی (نکروز پیری) و فیبروز می‌شود.

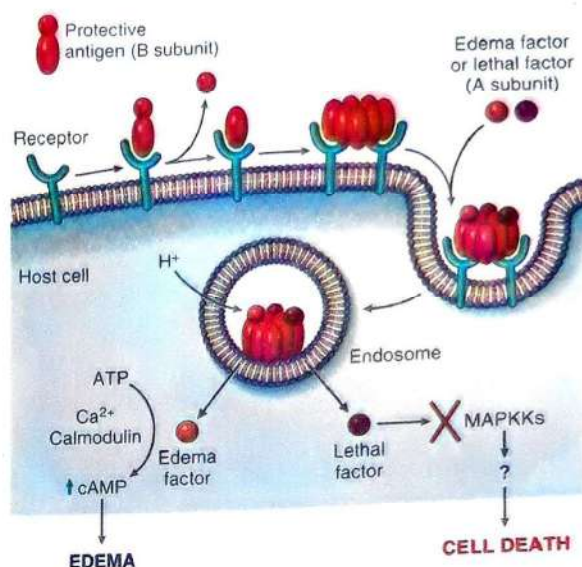
- التهاب با واسطه سلول *T*. آسیب ناشی از عفونت HBV و HCV هپاتوسیت عمدتاً در اثر پاسخ ایمنی یه سلول‌های کبدی میتلا (و نه اثرات تخریب سلولی ویروس) ایجاد می‌شود.

- التهاب ایمنی ذاتی. گیرنده‌های شناخت طرح به طرح‌های مولکولی مرتبط با عامل بیماریزا (PAMPS) و طرح‌های مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPS) آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده میزبان، متصل شده و سیستم ایمنی را فعال می‌کنند و منجر به التهاب می‌شوند (فصل ۵).

- ایمنی هومرال. بعد از عفونت با *K. pneumoniae* ممکن است گلوومولونفریت بعد از استرپتوکوکی رخ دهد. این بیماری در اثر آنتی‌بادی‌های اتصالی به آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی و تشکیل کمپکس‌های ایمنی ایجاد می‌شود. این کمپکس‌ها در گلوومول‌های کلیه رسوب کرده و منجر به نفریت می‌شوند.

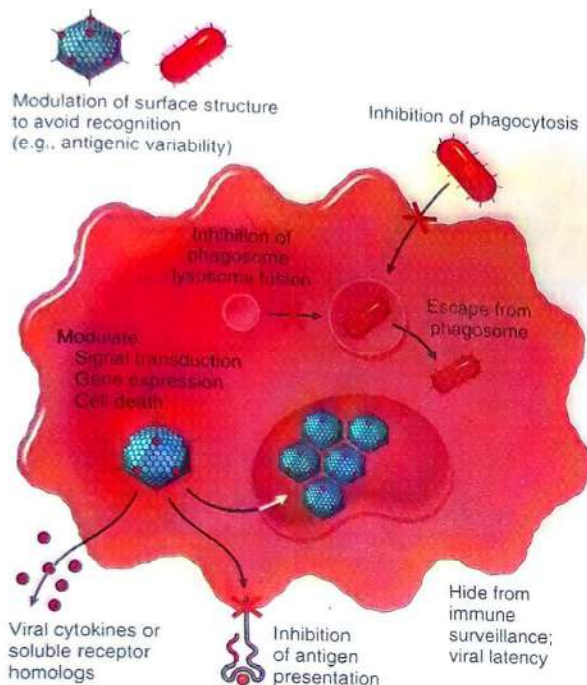
- بیماری التهابی مزمن. یکی از وقایع زودرس مهم در ایجاد بیماری التهابی روده (فصل ۱۵)، ضعف سد اپی‌تلیومی روده می‌باشد که ورود میکروب‌های بیماریزا و هم‌سفره و تعامل آن‌ها را با سلول‌های ایمنی موضعی را امکان‌پذیر ساخته و منجر به التهاب می‌شود. چرخه التهاب و آسیب اپی‌تلیومی، بخش مهمی از بیماری است که در آن میکروب‌ها نقش محوری‌ای را ایفا می‌کنند.

- سرطان. ویروس‌هایی مانند HBV و HCV و باکتری‌های مانند *H. pylori* که به عنوان حامل یا فعال‌کننده آنکوژن‌ها شناخته شده‌اند، با سرطان در ارتباطند. فرض بر این است که این میکروب‌ها منجر به التهاب مزمن و به دنبال آن بازسازی بافتی می‌شوند که زمینه مناسبی برای ایجاد سرطان ایجاد می‌کند (فصل ۶).



شکل ۸-۹ مکانیسم‌های عملکرد اگزوتوکسین سیاه زخم. جزء B که "آنتی‌ژن محافظتی" نیز نامیده می‌شود به یک پروتئین سطحی متصل می‌شود، توسط پروتئین میزبان شکافته شده و یک هپتامر تشکیل می‌دهد. سه زیر جزء A عامل ایجادکننده ادم (EF) یا عامل کشنده (LF) به هپتامر B متصل شده، وارد سلول می‌شوند و در داخل سیتوپلاسم رها می‌گردند. EF به کلسیم و کالمدولین وصل شده و یک آدنیلات سیکلاز افزایش دهنده cAMP تشکیل می‌دهند. این ترکیب باعث ترشح آب و ادم بینایی می‌شود. LF پروتئین است که MAPKs را نابود می‌کند و باعث مرگ سلولی می‌شود. cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی. توجه کنید که هر زیرگروه B به EF یا LF متصل می‌شود، اما نه هر دو (همانگونه که برای سهولت نمایش داده شده است).

- نوروتوکسین‌هایی که توسط *Clostridium botulinum* و *Clostridium tetani* تولید می‌شوند از آزاد شدن نوروترانسمیترها جلوگیری می‌کنند و باعث فلج می‌شوند. این توکسین‌ها نورون‌ها را نمی‌کشند، در عوض دامنه‌های A، پروتئین‌های دخیل در ترشحات نوروترانسمیترها در اتصالات سیناپسی را می‌شکنند. کزاز و بوتولیسم می‌توانند به علت نارسایی تنفسی ناشی از فلج عضلات قفسه‌سینه و دیافراگم، باعث مرگ شوند.
- آنروتوکسین‌ها لوله گوارشی را با راه‌های متفاوت و آثار متفاوت شامل تهوع و استفراغ (*S. aureus*)، اسهال حجیم آبکی (*V. cholerae*) یا مدفوع خونی (*C. difficile*) تحت تأثیر قرار می‌دهند.



شکل ۹-۹ یک نمای کلی از مکانیسم‌هایی که توسط پاتوژن‌های ویروسی و باکتریایی برای اجتناب از ایمنی ذاتی و اکتسابی به کار می‌رود.

خارجی‌اش استفاده می‌کند. گونه‌های *Trypanosoma* ژن‌های متعددی برای آنتی‌ژن عمده سطحی خود، VSG، دارند و می‌توانند بیان این پروتئین سطحی را تغییر دهند. حداقل ۹۰ سروتیپ مختلف *S. pneumoniae*، که هر کدام پلی‌ساکاریدهای کپسولی متفاوتی دارند، شناخته شده‌اند.

- تغییر پروتئین‌های سطحی. پپتیدهای کاتیونی ضد میکروب مانند دفن‌سین‌ها<sup>۱</sup>، کاتلیسیدین<sup>۲</sup> و ترومبوسیدین‌ها<sup>۳</sup>، دفاع ابتدایی مهمی علیه میکروب‌های متجاوز ایجاد می‌کنند. این پپتیدها به غشاء باکتریایی متصل شده، در آن سوراخ ایجاد می‌کنند و به این ترتیب باکتری را با لیز هیپواسموتیک می‌کشند. پاتوژن‌های باکتریایی (و گونه‌های *S. aureus*، *shigella*) با ایجاد مولکول‌های سطحی جلوگیری‌کننده از اتصال پپتیدهای ضد میکروبی یا با ایجاد مکانیسم‌های متفاوت برای غیرفعال یا تنظیم کاهشی<sup>۴</sup> پپتیدهای ضد میکروبی از کشته شدن خود جلوگیری می‌کنند.
- غلبه بر آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان. یکی از روش‌های دفاع میزبان، پوشیدن باکتری‌ها با آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین C3b

1- defensin

3- thrombicidin

2- cathelicidin

4- down regulation

## خلاصه

### چگونه میکروارگانیسم‌ها ایجاد بیماری می‌کنند

- بیماری‌های ایجاد شده توسط میکروب‌ها برآیند اثر متقابل ویروالانس میکروبی و پاسخ‌های میزبان است.
- عوامل عفونی می‌توانند به وسیله تعامل مستقیم با سلول، مرگ یا اختلال سلولی ایجاد کنند.
- آسیب می‌تواند به علت آزاد شدن منطقه‌ای یا سیستمیک محصولات باکتریایی شامل اندوتوکسین‌ها (LPS)، اگزوتوکسین‌ها یا سوپراآنتی‌ژن‌ها باشد.
- عدم یک پاسخ ایمنی، آسیب ایجاد شده توسط بعضی عفونت‌ها را کاهش می‌دهد، برعکس، کاهش ایمنی می‌تواند به توسعه کنترل نشده عوامل فرصت‌طلب یا میکروارگانیسم‌هایی که به طور مستقیم آسیب ایجاد می‌کنند، بیانجامد.
- بیماری‌های مزمن ایمنولوژیک و التهابی و سرطان با میکروارگانیسم‌های خاصی در ارتباطند.

### گریز ایمنی توسط میکروب‌ها

- پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی، که میزبان را از اکثر عفونت‌ها محافظت می‌کنند، در فصل ۵ مورد بحث قرار می‌گیرند؛ بنابراین تعجب‌آور نیست که میکروارگانیسم‌ها راه‌های متعددی برای مقاومت و گریز از سیستم ایمنی به دست آورده‌اند (شکل ۹-۹). این مکانیسم‌ها که تعیین‌کننده‌های مهم ویروالانس میکروبی و بیماری‌زایی هستند
- تنوع آنتی‌ژنی. خنثی کردن آنتی‌بادی‌ها، توانایی میکروب‌ها در آلوده کردن سلول‌ها را متوقف می‌کند و مکانیسم‌های مؤثر برای کشتن پاتوژن‌ها را به کار می‌گیرد. برای فرار از شناسایی، میکروب‌ها از استراتژی‌های متفاوتی که شامل مکانیسم‌های ژنتیکی برای تولید تنوع آنتی‌ژنی است استفاده می‌کنند. کیفیت پایین RNA پلیمراز ویروسی (در HIV و بسیاری از ویروس‌های تنفسی مثل ویروس آنفلوآنزا) و بازآرایی ژنوم‌های ویروسی (ویروس‌های آنفلوآنزا) تنوع آنتی‌ژنی ویروسی را ایجاد می‌کند (جدول ۹-۷). اسپروکت *Borrelia recurrentis* به‌طور مکرر آنتی‌ژن‌های سطحی‌اش را تغییر می‌دهد، و *Borrelia burgdorferi* که بیماری لایم را ایجاد می‌کند از مکانیسم‌های مشابهی برای تغییر پروتئین‌های غشاء

نوتروفیل ها بسیار ویرو لانت تر می کند. پروتئین های سطح باکتری ها که از فاگوسیتوز جلوگیری می کنند به ترتیب شامل پروتئین A و M هستند که توسط *S. aureus* و *S. pyogenes* بیان می شوند. ماکروفاژها معمولاً باکتری ها را از طریق اتصال فاگوزوم به لیزوزوم و تشکیل فاگولیزوزوم می کشند. *M. tuberculosis* اتصال لیزوزوم به فاگوزوم را مهار کرده و باکتری ها را قادر می سازد که بدون چک شدن، داخل ماکروفاژ تکثیر شوند. لژیونلا پروتئین را تولید می کند که سوراخ تشکیل می دهد (به نام لیستریولیزین O) و همچنین دو فسفولیپازی که غشای فاگوزوم را تجربه می کنند و باکتری را قادر می سازند که به سیتوپلاسم فرار کرده و از تخریب توسط ماکروفاژرهای یابند. لژیونلا دو پروتئین را نیز ترشح می کنند که GTPase های کوچک را تعدیل کرده و تنظیم کننده های پیام رسانی داخل سلول را رهبری می کنند تا ترافیک را تغییر دهند. بسیاری از باکتری ها پروتئین هایی می سازند که فاگوسیت ها را می کشند، از مهاجرشان جلوگیری می کنند یا انفجار اکسیداتیو آنها را کاهش می دهند. فرار از اینفلامازوم. یکی از مسیرهای پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب ها، فعال سازی اینفلامازوم سیتوزولی است. این مسیر توسط محصولات میکروبی تحریک شده و با فعال سازی کاسپازها به اوج خود می رسد. کاسپازها ترشح سیتوکین های پیش التهابی IL-1 و IL-18 را تحریک کرده و موجب ایجاد نوعی از مرگ سلولی به نام پیروپتوز می شوند (فصل ۵). التهاب و مرگ سلولی ویرو لانس میکروبی و تکثیر آن را محدود می کنند. بعضی از باکتری ها مانند یرسینیا و سالمونلا، پروتئین های ویرو لانس را بیان می کنند که تشکیل اینفلامازوم بالغ را مهار کرده، فعال سازی کاسپاز را سرکوب کرده، مسیرهای پیام رسانی مورد نیاز برای فعال سازی اینفلامازوم را بلوکه کرده، یا دسترسی سایر پروتئین های باکتریایی را به اینفلامازوم محدود می سازند. تمام این مکانیسم ها منجر به غیرفعال سازی اجزای مختلف این واکنش دفاعی ضد میکروبی میزبان می شوند.

تخریب مسیرهای ایسترفرون. ویروس ها می توانند استراتژی های متعددی برای نبرد با اینترفرون ها (IFNs) که واسطه های دفاعی اولیه علیه ویروس ها هستند ایجاد کنند. بعضی ویروس ها گیرنده های محلول همولوگ IFN تولید می کنند که به آنها متصل شده، اعمال IFN ترشحی را متوقف کرده یا پروتئین هایی ایجاد می کنند که از پیام رسانی

جدول ۷-۹ مکانیسم های دیگر گونگی آنتی ژنی

مکانیسم		مثال
میزان بالای جهش	عامل	بیماری
	HIV	ایدز
انواع مختلف ژنتیکی	ویروس آنفلوانزا	آنفلوانزا
	ویروس آنفلوانزا	آنفلوانزا
بازآرایی ژنتیکی (نوترکیبی <sup>۱</sup> ، تبدیل ژنی <sup>۲</sup> ، وارونگی مختص محل <sup>۳</sup> )	روتاویروس	اسهال
	بورگدورفری	بیماری لایم
تنوع زیاد سروپتیپی	نایسریا گنوره	گنوره
	گنونه های	بیماری خواب
پلاسمودیوم	تریانوزوم	آفریقایی
	گنونه های	مالاریا
رینوویروس ها	استریتوکوکوس پنومونی	سرمایه خردگی
	پنومونه	مننژیت

کمپلمان (اپسونیزاسیون) برای تسهیل فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها می باشد. با این حال، عامل بیماری زای درون سلولی اجباری *M. tuberculosis*، توبرکلوزیس، از طریق فعال کردن مسیر جایگزین کمپلمان در فضای خارج سلولی، پاسخ کمپلمان را بر می اندازد، و محصولات کمپلمان باکتری را می پوشانند و منجر به برداشت ارگانیزم توسط مونوسیت ها می شود؛ بدین وسیله، ارگانیزم محل رونوشت برداری خود می رسد. بسیاری از باکتری ها (مانند شیگلا، *E. coli*، *M. enteroinvasive*، توبرکلوزیس، *M. leprae*، *S. enteritidis*، سروتیپ تیفی) از داخل سلول به عنوان مخفی گاهی استفاده می کنند که آنها را قادر می سازد که از آنتی بادی ها و کمپلمان فرار کنند. لیستریا مونوسیتوزن می تواند اسکلت سلولی را دستکاری کند تا مستقیماً از سلول به سلول منتشر شود، بدین ترتیب باکتری قادر می شود که از دفاع ایمنی فرار کند.

مقاومت نسبت به فاگوسیتوز و کشتن باکتری ها در فاگوزوم ها. فاگوسیتوز و کشتن باکتری ها بوسیله گلبول های سفید پلی مورفونوکلتر یا نوتروفیل ها (PMNs) و مونوسیت ها، یک روش حیاتی دفاع میزبان علیه باکتری های خارج سلولی را تشکیل می دهد. کپسول کربوهیدراتی روی سطح بسیاری از باکتری ها که پنومونی یا مننژیت ایجاد می کند، ارگانیزم ها را به علت جلوگیری از فاگوسیتوز توسط

1- recombination

2- gene conversion

3- site-specific inversion

## طیف پاسخ‌های ایمنی به عفونت

در مقایسه با تنوع مولکولی وسیع میکروب‌ها، الگوهای ریخت‌شناسی پاسخ‌های بافتی به میکروب‌ها همانند مکانیسم‌های منجر به این پاسخ‌ها محدود هستند. بنابراین، بسیاری از پاتوژن‌ها الگوهای واکنش مشابهی ایجاد می‌کنند و تنها تعداد محدودی از خصوصیات، مختص یا پاتوگنومیک یک میکروارگانیسم به خصوص است. که به چالش تشخیص بافتی پاتولوژیک می‌افزاید.

تعامل بین میکروب و میزبان، ویژگی‌های بافت شناختی پاسخ به میکروب‌ها را مشخص می‌کند. پنج الگوی اصلی بافتی واکنش بافتی در عفونت وجود دارد: چرکی، تک هسته‌ای / گرانولوماتوز، سیتوپاتیک / سیتوپرولیفراتیو، نکروز و التهاب مزمن / اسکار. التهاب چرکی در فصل ۳ توضیح داده خواهد شد.

### التهاب گرانولوماتوز و تک‌هسته‌ای

ارتشاح بینابینی اکثراً تک‌هسته‌ای و منتشر ویژگی شایع همه روندهای التهابی مزمن است، اما ایجاد چنین تغییراتی به عنوان یک روند حاد در پاسخ به ویروس‌ها، باکتری‌های داخل سلولی یا انگل‌های داخل سلولی شکل می‌گیرد. به علاوه، اسپیروکت‌ها و بعضی از کرم‌ها، پاسخ‌های التهابی تک‌هسته‌ای مزمن را برمی‌انگیزند.

### ریخت‌شناسی

این که کدام سلول تک‌هسته‌ای در ضایعات التهابی غالب باشد، به پاسخ‌های ایمنی میزبان به ارگانیسم بستگی دارد. بنابراین، در عفونت با HBV لنفوسیت‌ها غالب هستند (شکل A ۱۰-۹)؛ در حالی که در ضایعات سیفیلیسی اولیه و ثانویه پلاسماسل‌ها شایع می‌باشند (شکل B ۱۰-۹). حضور این سلول‌های لنفوئیدی بازتاب پاسخ‌های ایمنی در برابر پاتوژن یا سلول‌های آلوده به پاتوژن است. التهاب گرانولوماتوز یک شکل مشخص التهاب تک‌هسته‌ای است که عموماً توسط عوامل عفونی که در برابر حذف مقاومند (مثل *Histoplasma*، *M. tuberculosis*، *capsulatum* و تخم‌های شistosوم)، ولی قادر هستند که ایمنی قدرتمند وابسته به سلول‌های T را تحریک کنند، برانگیخته می‌شود. التهاب گرانولوماتوز (فصل ۳) با تجمعات ماکروفاژهای فعال که سلول‌های 'آبی' تلیوئید

داخل سلولی JAK/STAT بعد از گیرنده IFN جلوگیری می‌کنند. همچنین ویروس‌ها می‌توانند پروتئین‌کیناز وابسته به RNA دورشته‌ای (PKR) که یک واسطه کلیدی در اثرات ضد ویروسی IFN است را غیرفعال کنند. بعضی ویروس‌ها همولوگ‌های سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها یا رسپتورهایشان (که با روش‌های متفاوتی از پاسخ‌های ایمنی جلوگیری می‌کنند) را در ژنوم خود کد می‌کنند و در نهایت، ویروس‌ها استراتژی‌هایی برای توقف آپوپتوز در سلول‌های میزبان به دست آورده‌اند که ممکن است به ویروس زمان لازم برای تکثیر، ماندگاری یا تغییر شکل سلول‌های میزبان را بدهد.

• کاهش شناخت *T-cell*. ویروس‌های DNA دار متعددی (مثل هرپس ویروس‌ها شامل CMV، EBV و HSV) می‌توانند به پروتئین‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی<sup>۱</sup> (MHC) کلاس I متصل شده و یا محل قرارگیری آن را تغییر دهند و ارائه پپتید به سلول‌های CD8+ را مختل کنند. تنظیم کاهشی مولکول‌های MHC کلاس I ممکن است سلول‌های آلوده به ویروس را هدف سلول‌های NK کند. در هر صورت هرپس ویروس‌ها همولوگ‌های MHC کلاس I را که به عنوان موانع تعامل سلول‌های NK با گیرنده‌های بازدارنده عمل می‌کنند، بیان می‌کنند. هرپس ویروس‌ها می‌توانند مولکول‌های MHC کلاس II را برای کاهش و اختلال در ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T helper هدف قرار دهند. علاوه بر این می‌توانند گلبول‌های سفید را آلوده کنند تا به طور مستقیم عملکرد آنها را کاهش دهند (مثلاً HIV سلول‌های CD4+، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را آلوده می‌کند).

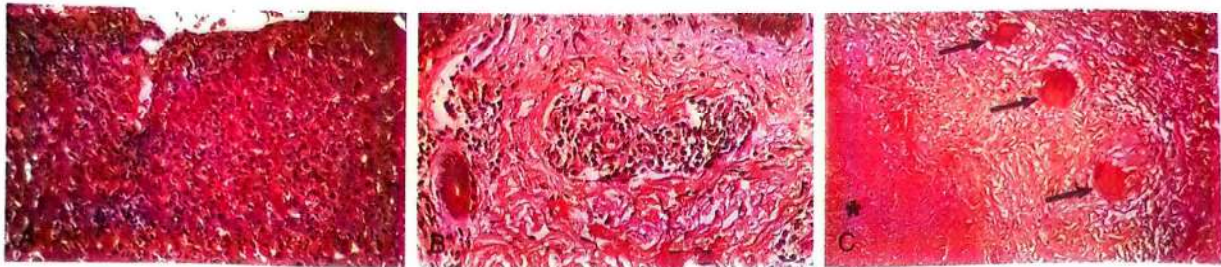
### خلاصه

#### گریز ایمنی توسط میکروب‌ها

بعد از گذشتن از سدهای بافتی میزبان، میکروارگانیسم‌های عفونی باید از مکانیسم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی برای تکثیر موفق و انتقال به میزبان بعدی، بگریزند. استراتژی‌های مورد استفاده عبارتند از:

- دیگرگونی آنتی‌ژنی
- غیرفعال‌سازی آنتی‌بادی‌ها یا کمپلمان
- غلبه بر فاگوسیتوز (مثلاً با تولید کپسول)
- فرار کردن از فاگوزوم.
- سرکوب پاسخ‌های ایمنی اکتسابی میزبان (مثلاً با جلوگیری از بیان ارائه آنتی‌ژن و تخریب مسیرهای اینترفرون)

1- major histocompatibility complex



شکل ۹-۱۰ التهاب تک هسته ای و گرانولوماتوز. (A) و هپاتیت حاد ویروسی که با ارتشاح لنفوسیتی غالب مشخص می شود. (B) سیفلیس ثانویه در درم به همراه ارتشاح لنفوسیتی اطراف عروقی و تکثیر اندوتلیوم (C) التهاب گرانولوماتوز در پاسخ به توپرکلوز. به منطقه پنیری شده (ستاره) دقت کنید که به طور طبیعی مرکز گرانولوم را تشکیل می دهد و در اطراف آن لبه ماکروفاژهای اپیتلیوئید فعال وجود دارد، که بعضی از آنها به هم اتصال یافته و سلول های غول آسا (پیکان ها) را تشکیل داده اند؛ این لایه خود با منطقه لنفوسیت های T فعال شده احاطه می شود. این دید با بزرگنمایی زیاد خصایص بافتی را آشکار می سازد؛ پاسخ گرانولوماتوز عموماً به شکل کره سه بعدی با ارگانیسم تحریک کننده در منطقه مرکزی است.

### نکروز بافتی

*Clostridium perfringens* و ارگانیسم های دیگر که سموم قوی ترشح می کنند می توانند نکروز شدید و سریعی (نکروز گانگرنی) ایجاد کنند به طوری که آسیب بافتی مشخصه غالب باشد.

نامیده می شوند و می توانند به شکل سلول های غول آسا<sup>۱</sup> در آیند شناخته می شود. در بعضی موارد، یک منطقه مرکزی از نکروز پنیری وجود دارد (شکل C ۹-۱۰).

### ریخت شناسی

به این علت که تعداد کمی از سلول های التهابی در ضایعات نکروتیک حضور دارند، این ضایعات به صورت انفارکتوس با ازهم گسستگی یا فقدان رنگ آمیزی بازوفیل هسته ای و حفظ زمینه سلولی به نظر می رسند. کلستریدها عموماً پاتوزن های فرصت طلبی هستند که به علت ترومای نفوذی یا عفونت روده در یک بیمار با نوتروپنی به بافت ماهیچه ای ارائه می شوند. به طور مشابه انگل *E. histolytica* در کولون زخم و در کبد آبسه هایی ایجاد می کند که با تخریب بافتی زیاد و نکروز میعانی، بدون ارتشاح التهابی غالب مشخص می شود. ویروس ها با مکانیسم های کاملاً متفاوت می توانند نکروز گسترده مرتبط با التهاب در سلول های میزبان ایجاد کنند، که نمونه آن تخریب لوب های تمپورال مغز به وسیله HSV یا کبد توسط HBV است.

### ریخت شناسی

گاهی یک پاسخ اسکاردهنده شدید علت اصلی اختلال عملکرد است. برای مثال تخم های شپستوزوم فیبروز "pipe-stem" در کبد یا فیبروز در دیواره مثانه ایجاد

### واکنش سیتوپاتیک - تکثیر سلولی

واکنش های سیتوپاتیک - سیتوپرولیفراتیو عموماً توسط ویروس ها ایجاد می شوند. ضایعات این چینی با نکروز سلولی یا تکثیر سلولی که عموماً سلول های التهابی پراکنده در آن وجود دارد، شناخته می شوند.

### ریخت شناسی

بعضی ویروس ها یا درون سلول ها تکثیر می شوند و تجمعات ویروسی قابل مشاهده مثل اجسام انکلوژیونی (مثل هرپس ویروس یا آدنوویروس) ایجاد می کنند یا باعث می شوند که سلول ها در هم بیامیزند و سلول های چند هسته ای به نام پلی کاریون ها (مثل ویروس سرخک یا هرپس ویروس) را تشکیل دهند (شکل ۹-۱۰ را ببینید). آسیب موضعی سلول در پوست ممکن است باعث شود که سلول های اپیتلیالی جدا شوند و تاول ایجاد شود. بعضی ویروس ها می توانند باعث شوند که سلول های اپیتلیال تکثیر شوند (مثل زگیل های مقاربتی ایجاد شده توسط HPV یا پاپول های ناف دار مولوسکوم کنتاژیوزوم ایجاد شده توسط پاکس ویروس). در نهایت ویروس ها می توانند به ایجاد نتوپلاسم های بدخیم کمک کنند (فصل ۶).

## عفونت در افراد مبتلا به نقص ایمنی

نقایص ایمنی ارثی یا اکتسابی (فصل ۵) عموماً تنها یک قسمت از دستگاه ایمنی را مختل می‌کنند و افراد مبتلا را به انواع خاصی از عفونت حساس می‌کنند.

- بیماران با کمبود آنتی‌بادی مثل آگاماگلوبولینمی وابسته به X، با عفونت‌های باکتریایی و خیم ایجاد شده توسط باکتری‌های خارج سلولی و چند عفونت ویروسی (روتاویروس و انتروویروس) مواجه می‌شوند.
- بیماران با نقایص سلول T به عفونت‌هایی با پاتوژن‌های داخل سلولی (به طور خاص ویروس‌ها و بعضی انگل‌ها) حساس هستند.

- بیماران با نقایصی در اجزاء اولیه کمپلمان به طور خاص مستعد ابتلا به عفونت‌هایی که توسط باکتری‌های کپسول‌دار (مثل *S.pneumoniae*) ایجاد می‌شوند، هستند؛ در حالی که نقص در اجزاء نهایی کمپلمان با عفونت‌های نایسریایی مرتبط است.

- نقص در عملکرد نوتروفیلی باعث افزایش عفونت با *S.aureus*، بعضی از باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها می‌شود.

- افراد با نقایص ارثی در واسطه‌های ذاتی و اکتسابی ایمنی گاهی حساسیت انتخابی چشمگیری به انواع خاصی از عفونت‌ها نشان می‌دهند. این الگوها نقش حیاتی مولکول‌های به خصوص را در واسطه‌گری ایمنی محافظت‌کننده به میکروارگانیسم‌های خاص را آشکار می‌کند. برای مثال بیماران با جهش در مولکول‌های پیام‌رسانی در ادامه TLRs‌های متعدد مستعد بیماری‌های باکتریایی پیوژن به خصوص عفونت‌های *S.pneumoniae* هستند. پاسخ‌های TLR3 مختل با انسفالیت HSV دوران کودکی مرتبط هستند. نقایص ارثی در ایمنی IL-17 (مثل جهش‌هایی در STAT3 که فاکتور رونویسی مورد نیاز برای تولید سلول  $T_H17$  است) با کاندیدیاز جلدی - مخاطی مزمن مرتبط است.

نقایص ایمنی اکتسابی دلایل متعددی دارند. مهم‌ترین علت عفونت با HIV است که ایجاد AIDS (فصل ۵) می‌کند. HIV لنفوسیت‌های CD4+ helper T را آلوده کرده و می‌کشد و باعث تضعیف ایمنی عمیق و عفونت‌های متعدد می‌شود. علل دیگر نقص ایمنی اکتسابی شامل پروسه‌های ارتشاحی که عملکرد مغز استخوان را سرکوب می‌کنند (مثل لوسمی)،



شکل ۹-۱۱ عفونت شیزتوزوما هماتویوم مثانه با تخم‌های متعدد کلسیفیه شده و اسکار زیاد.

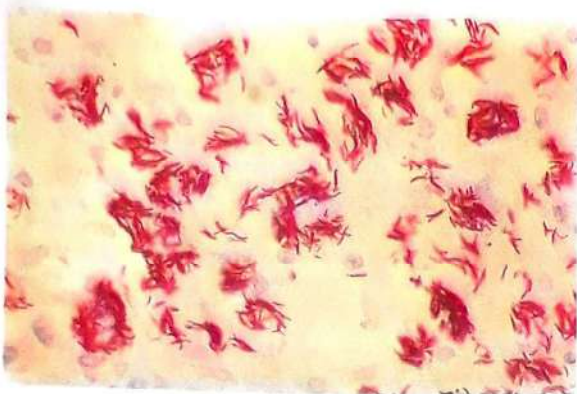
می‌کنند (شکل ۹-۱۱). *M.tuberculosis* پریکارдит فیبروزی فشارنده ایجاد می‌کند. عفونت مزمن HBV می‌تواند سیروز کبد ایجاد کند که در آن دیواره‌های مژراکم فیبروز، ندول‌های هپاتوسیت‌های دژنره‌شونده را احاطه می‌کنند.

## التهاب مزمن و اسکار

بسیاری از عفونت‌ها باعث التهاب مزمن می‌شوند که می‌تواند با ترمیم کامل بهبود یابد یا منجر به اسکار گسترده شود.

الگوی واکنش‌های بافتی که در بالاتر توضیح داده شدند راهنماهای مفیدی برای تحلیل خصایص روندهای عفونی میکروسکوپی هستند، ولی باید به‌خاطر سپرد که در بالین انواع متفاوتی از واکنش‌های میزبان به‌طور همزمان اتفاق می‌افتند. برای مثال، ریه یک بیمار دچار AIDS ممکن است با CMV آلوده باشد که تغییرات سیتولیتیک<sup>۱</sup> ایجاد می‌کند و همزمان با *Pneumocystis* که التهابی بینابینی ایجاد می‌کند نیز آلوده باشد. الگوهای مشابه التهاب می‌توانند در پاسخ‌های بافتی به عوامل فیزیکی یا شیمیایی و در شرایط التهابی با علت ناشناخته دیده شوند. در نهایت در افراد با تضعیف ایمنی غیبت پاسخ‌های التهابی میزبان به‌طور شایع بعضی از شواهد بافتی در مورد طبیعت بالقوه ارگانیسم‌های عفونی‌کننده را حذف می‌کند. به علت وجود این پتانسیل برای عفونت‌های مختلط و ریا نبود پاسخ میزبان، سایر تست‌های تشخیص برای عفونت علاوه بر بررسی پاتولوژیک برای رسیدن به تشخیص قطعی ضروری است.

1- cytolytic change



شکل ۹-۱۲ در غیاب ایمنی (وابسته به سلول T مناسب پاسخ گرانولوماتوز میزبان اتفاق نمی‌افتد. عفونت مایکوباکتریوم آویوم در بیماری با AIDS، عفونت شدید داخل سلولی ماکروفاژی با ارگانیزم‌های اسید فست (فیلامانی و صورتی در این نمونه رنگ آمیزی اسید فست)، باکتری داخل سلولی، در ماکروفاژها باقی می‌ماند و حتی در آنها تکثیر می‌شود، چراکه سلول T کافی برای برپایی پاسخ گرانولوماتوز وجود ندارد. AIDS، سندرم نقص ایمنی اکتسابی.

پیوژن) و بعضی از قارچ‌ها است.

- ارتشاحات سلول‌های تک‌هسته‌ای در بسیاری از عفونت‌های مزمن و بعضی از عفونت‌های ویروسی حاد شایع هستند.
- التهاب گرانولوماتوز مشخصه ویژه عفونت با *Mycobacterium tuberculosis* و بعضی قارچ‌های خاص است.
- ضایعات سیتوپاتیک و پرولیفراتیو توسط بعضی ویروس‌ها ایجاد می‌شوند.
- نکروز در اثر توکسین‌های تخریب‌کننده بافت تولید شده توسط میکروب‌هایی مانند C. پرفرینجنس به وجود می‌آید.
- عفونت مزمن و اسکاردهنده در مرحله نهایی مسیر بسیاری از عفونت‌ها مشترک است.

#### مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al: Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections, *Clin Microbiol Rev* 27:490, 2014. [A very useful review of the many methods available for laboratory detection of fungal infections.]  
Belkaid Y, Segre JA: Dialogue between skin microbiota and immunity, *Science* 346:954, 2014. [An excellent review of interactions between the microbiome of the skin and the immune system.]

داروهای تضعیف‌کننده ایمنی (مثل آنهایی که برای درمان بیماری‌های خودایمنی خاصی استفاده می‌شوند، و پیوند سلول‌های بنیادی خونی هستند. علاوه بر سیستم ایمنی بیماری‌های دستگاه عضوی نیز می‌توانند بیماران را مستعد عفونت‌هایی به علت میکروارگانیزم‌های خاص کنند. افراد با فیبروز کیستیک به طور شایع عفونت‌های تنفسی به علت *P.aeruginosa* می‌گیرند. فقدان عملکرد طحالی در افراد با بیماری سلول داسی آنها را به عفونت‌های با باکتری‌های بدون کپسول مثل *S.pneumoniae* مستعد می‌کند. سوختگی پوست را نابود می‌کند و این سه علیه میکروب‌ها را از میان برمی‌دارد و به این ترتیب عفونت با پاتوژن‌هایی مثل *P.aeruginosa* ایجاد می‌شود. در نهایت، سوءتغذیه دفاع ایمنی را مختل می‌کند.

#### ریخت‌شناسی

بیماران با نقایص آنتی‌بادی، کمپلمان یا نوتروفیل عفونت‌های موضعی شدید باکتریایی می‌گیرند که هیچ ارتشاح، نوتروفیلی قابل توجهی در آن دیده نمی‌شود. در این بیماران شناسایی ارگانیزم عامل ممکن است فقط با کشت یا ظاهر رنگ آمیزی‌های به خصوص قابل برداشت باشد؛ اگرچه بسیاری از تأثیرات سیتوپاتیک ویروسی (مثل ادغام سلولی یا انکلوزیون) (شکل ۹-۱) باز هم می‌توانند وجود داشته باشند. عفونت‌های ویروسی در میزبان‌های با تضعیف ایمنی پاسخ التهابی تک سلولی مورد انتظار را ایجاد نمی‌کنند. در بیماران دچار AIDS که سلول‌های T helper ندارند و نمی‌توانند پاسخ‌های سلولی طبیعی ایجاد کنند، ارگانیزم‌های ایجادکننده التهاب گرانولوماتوز (مثل *M.avium complex*) در ایجاد این التهاب شکست می‌خورند (شکل ۹-۱۲).

#### خلاصه

##### الگوهای پاسخ‌های میزبان به میکروب‌ها

- در افراد طبیعی (دارای ایمنی طبیعی) الگوی پاسخ‌های میزبان به گروه‌های متفاوت میکروب‌ها، به ندرت متفاوت است. این الگوهای پاسخ می‌توانند برای تعیین ارگانیزم عامل احتمالی استفاده شوند.
- التهاب حاد چرکی مملو از نوتروفیل مشخصه عفونت‌های با تعداد زیادی باکتری (باکتری‌های

- Bennett E, Dolan R, Blaser MJ: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2014, Elsevier Saunders. [A comprehensive reference for infectious diseases, including very good sections on microbial pathogenesis.]
- Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT: Pyroptosis: host cell death and inflammation, *Nat Rev Microbiol* 7:99, 2010. [A good introduction to the inflammasome and pyroptosis, including their role in the response to infections.]
- Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al: Molecular mechanisms of antibiotic resistance, *Nat Rev Microbiol* 13:42, 2015. [An accessible, well-written review at the introductory level.]
- Buchan BW, Iedebauer NA: Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory, *Clin Microbiol Rev* 27:783, 2014. [A timely review of emerging technologies in clinical microbiology.]
- Cadwell K: The virome in host health and disease, *Immunity* 42:805, 2015. [A good introduction to this emerging area, including a discussion of the interactions between the virome and other components of the microbiome.]
- Dantas G, Sommer MO, Degnan PH, et al: Experimental approaches for defining functional roles of microbes in the human gut, *Annu Rev Microbiol* 67:459, 2013. [A thoughtful and short review of experimental methods for microbiology research.]
- Galán JE, Lara-Tejero M, Marlovits TC, et al: Bacterial type III secretion systems: specialized nanomachines for protein delivery into target cells, *Annu Rev Microbiol* 68:415, 2014. [A review of the structure and mechanism of type III secretion systems.]
- Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al: Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future, *Clin Microbiol Rev* 28:871, 2015. [Includes the significance of capsule in pathogenesis and vaccines, as well as methods for capsule typing.]
- Goo E, An JH, Kang Y, et al: Control of bacterial metabolism by quorum sensing, *Trends Microbiol* 23:567, 2015. [A review of this emerging area of study, with focus on non-enteric gram-negative bacilli.]
- Hobley L, Harkins C, MacPhee CE, et al: Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes, *FEMS Microbiol Rev* 39:649, 2015. [An exhaustive review of biofilm structure.]
- Jorgensen JH, Pfaller MA: *Manual of clinical microbiology*, ed 11, Washington, DC, 2015, ASM Press. [A comprehensive textbook of clinical microbiology at an advanced level.]
- Jucker M, Walker LC: Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases, *Nature* 501:45, 2013. [A short review of prions and other self-propagating proteins.]
- Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, et al: Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease, *Annu Rev Microbiol* 68:217, 2014. [A timely review of how antibiotics can increase vulnerability to some diseases.]
- Khabbaz RF, Moseley RR, Steiner RJ, et al: Challenges of infectious diseases in the USA, *Lancet* 384:33, 2014. [A comprehensive but short review of current infectious disease challenges in the United States.]
- Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, et al: Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology, *Clin Microbiol Rev* 28:208, 2015. [An exhaustive review of the utility of bacterial culture.]
- Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, et al: Emerging and reemerging, neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment, *Clin Microbiol Rev* 27:949, 2014. [A review of current challenges of emerging and neglected diseases in developing nations.]
- Nash AA, Dalziel RG, Fitzgerald JR: *Mims' pathogenesis of infectious disease*, ed 6, San Diego, 2015, Academic Press. [A beautifully written timely and comprehensive classic text.]
- Okumura CY, Nizet V: Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens, *Annu Rev Microbiol* 68:439, 2014. [A very good review of this complex area.]
- Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, et al: Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes, *Clin Microbiol Rev* 29:659, 2016. [Review of emerging role of Zika virus in congenital brain defects.]
- Safrometz D, Feldmann H, de Wit F: Birth and pathogenesis of rogue respiratory viruses, *Annu Rev Pathol* 10:449, 2015. [Introduces zoonotic respiratory review, with a good emphasis on pathogenesis.]
- Sommer F, Backhed F: The gut microbiota—masters of host development and physiology, *Nat Rev Microbiol* 11:227, 2013. [An excellent introduction to intestinal microbiome and the role it plays in development of the immune response.]
- Wlodarska M, Johnston JC, Girdy JL, et al: A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics, *Clin Microbiol Rev* 28:523, 2015. [A good example of the important trend toward whole-bacterial genome sequencing in clinical diagnostics.]

کانال تلگرام @khu\_medical >>> Telegram :

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

@Olumpaye99

Study smart with

Student Consult

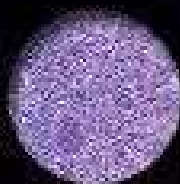
Robbins

# BASIC PATHOLOGY

TENTH EDITION

CURATIVE MEDICINE

Telegram : >>> @khu\_medical



KUMAR  
ABBAS  
ASTER

ELSEVIER

@Olumpaye99